

**UNED**

Escuela  
Internacional  
de Doctorado

**EIDUNED**

TESIS DOCTORAL

2017

**EL FUNCIONAMIENTO COGNITIVO Y PSICOSOCIAL EN LAS PSICOSIS.  
CONCORDANCIA DE UNA ENTREVISTA CLÍNICA SEMI-ESTRUCTURADA CON  
LA EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA Y SU VALOR PREDICTIVO DEL  
FUNCIONAMIENTO PSICOSOCIAL**

**ANA M<sup>a</sup> SÁNCHEZ TORRES**

Licenciada en Psicología

Programa de Doctorado en Psicología de la Salud. Facultad de Psicología

Directores:

**Dra. M<sup>a</sup> ROSA ELOSÚA DE JUAN**

**Dr. MANUEL JESÚS CUESTA ZORITA**

# AGRADECIMIENTOS

---

En primer lugar, agradecer a los Dres. M<sup>a</sup> Rosa Elosúa y Manuel Cuesta su confianza y su ayuda para realizar esta tesis. En especial, al Dr. Cuesta por haberme iniciado en el mundo de la investigación, por haberme dado la oportunidad de crecer y estar siempre dispuesto a ayudar y enseñar. A la Dra. Elosúa por aceptarme como alumna en el máster y posteriormente en el doctorado, acompañarme en este camino y ayudarme a confiar en mi capacidad para llevar todo adelante.

A mis padres y hermanos, que siempre me han apoyado en todo y me han enseñado el valor del trabajo y el esfuerzo.

A mis amigas de siempre, y a las nuevas, que en algún momento me han tenido que sufrir en este camino.

A mis compañeros de la unidad de psiquiatría, que de una forma u otra han colaborado en los proyectos que han posibilitado este trabajo. En especial a Ruth y Lucía, que forman parte de esta tesis tanto como yo.

No puede faltar el agradecimiento a los pacientes y sus familias. Por su buena disposición a colaborar desinteresadamente en los estudios, a pesar de lo duro de su situación durante los ingresos hospitalarios.

A Rubén, porque sin su tiempo y su esfuerzo para llevar adelante nuestro hogar este trabajo hubiera sido imposible. Te mereces el título tanto o más que yo. Y a mis dos soles, Laia y Vera, por cederme parte de vuestro tiempo de juego estos meses. Os quiero.

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el marco de tres proyectos financiados por el Gobierno de Navarra:

❖ **“Validación empírica de definiciones alternativas en esquizofrenia. Estudio polidiagnóstico de las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia.”** (Proyecto número 55/2007)

❖ **“Alteraciones neuromotoras en pacientes con psicosis de inicio reciente, sus hermanos sanos y controles en Navarra: relación con las alteraciones cognitivas, de neuroimagen y del metabolismo del hierro.”**(Proyecto número 101/2011).

❖ **“El funcionamiento cognitivo y psicosocial en las psicosis, evaluado mediante la entrevista clínica semi-estructurada (*Cognitive Assessment Interview*): Su valor predictivo y estudio de los perfiles genotípicos asociados al déficit cognitivo.”** (Proyecto número 87/2014).

## LISTADO DE ABREVIATURAS

AFF: Trastornos afectivos con síntomas psicóticos

AP: Antipsicóticos

CAI-Sp PAT: CAI-Sp entrevista al paciente

CAI-Sp INF: CAI-Sp entrevista al cuidador/familiar

CAI-Sp RAT: CAI-Sp entrevista al evaluador

CI: Cociente intelectual

Cog imp: Déficits cognitivos

CPZ: Clorpromacina

d.t.: Desviación típica

FEP: *First episode psychosis*

GCI: *Global Cognitive Impairment*

ICG: Índice cognitivo global

IQ: *Intelligence Quotient*

Neg: Síntomas negativos

OP: otras psicosis

O.R.: *Odds ratio*

P.D.: Puntuación Directa

P.e.: Puntuación escalar

PEP: Primer episodio de psicosis

SCH: Trastornos espectro de la esquizofrenia

S.D.: *Standard deviation*

## LISTADO DE SIGLAS

ANCOVA: Análisis de la covarianza

ANOVA: Análisis de la varianza

APA: *American Psychiatric Association* (Asociación Americana de Psiquiatría)

B-CATS: *Brief Cognitive Assessment Tool for Schizophrenia* (Herramienta breve de evaluación cognitiva para la esquizofrenia).

BACS: *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia* (Evaluación breve de la cognición en la esquizofrenia).

BCA: *Brief Cognitive Assessment* (Evaluación cognitiva breve)

BVMT-R: *Brief Visual Memory Test Revised* (Test Breve de Memoria Visual Revisado)

CAI: *Cognitive Assessment Interview* (Entrevista de Evaluación Cognitiva)

CAI-Sp: *Cognitive Assessment Interview* (version en español)

CASH: *Comprehensive Assessment of Symptoms and History* (Evaluación completa de síntomas e historia).

CGI-Cogs: *Clinical Global Impression of Cognition in Schizophrenia* (Impresión clínica global de la cognición en la esquizofrenia).

CPT-IP: *Continuous Performance Test, identical pairs version* (Test de Ejecución Continua-versión de pares idénticos).

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

DAS-S: *Short Disability Assessment Schedule* (Escala de Discapacidad de la OMS abreviada).

DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales).

EEC: Entrevista de Evaluación Cognitiva

FDA: *Food and Drug Administration* (Administración de alimentos y fármacos)

GAF: *Global Assessment of Functioning* (Escala de Funcionamiento Global)

ILSS: *Independent Living Skills Survey* (Encuesta de habilidades para la vida independiente).

MATRICES: *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (Investigación de medidas y tratamientos para mejorar la cognición en

la esquizofrenia).

MCCB: *MATRICES Consensus Cognitive Battery* (Batería cognitiva de consenso MATRICS)

MSCEIT: Test de Inteligencia Emocional de Mayer-Salovey-Caruso

NIMH: *National Institute of Mental Health* (Instituto Nacional de Salud Mental)

LSP: *Life Skills Profile* (Perfil de habilidades para la vida)

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAS: Premorbid Adjustment Scale (Escala de Ajuste Premórbido)

PSP: *Personal and Social Performance* (Desempeño personal y social)

QLS: *Quality of Life Scale* (Escala de Calidad de Vida)

RBANS: *Repeatable Battery for the Assessment of the Neuropsychological Status* (Batería repetible para la evaluación del estado neuropsicológico).

SANS: Escala para la evaluación de los síntomas negativos

SAPS: Escala para la evaluación de los síntomas positivos

SBS: Social Behavior Schedule (Registro de la conducta social)

SCIP: *Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry*

SCIP-S: *Screening del Deterioro Cognitivo en Psiquiatría* (en español)

SCoRS: *Schizophrenia Cognition Rating Scale* (Escala de valoración de la cognición en la esquizofrenia).

SF-36: *Medical Outcomes Study Short-Form 36 Health Survey* (Estudio de resultados médicos abreviado 36-encuesta de salud).

SFS: *Social Functioning Scale* (Escala de funcionamiento social)

SLOF: *Specific Levels of Functioning* (Escala de Niveles Específicos de Funcionamiento).

SOFAS: *Social and Occupational Functioning Assessment Scale* (Escala de evaluación del funcionamiento social y ocupacional).

SSPA: *Social Skills Performance Assessment* (Evaluación del desempeño en habilidades sociales).

TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense

UPSA: *University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment* (Evaluación de habilidades basada en el rendimiento de la Universidad de California,

San Diego).

VALERO: *Validation of Everyday Real-World Outcomes* (Validación de resultados de la vida diaria real).

WAIS: *Wechsler Adult Intelligence Scale* (Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos).

WCST-64-CV: *Wisconsin Card Sorting Test-64 Computerised Version* (Test de Clasificación de tarjetas de Wisconsin-64 Versión Informatizada).

WMS: *Wechsler Memory Scale* (Escala de Memoria de Wechsler)

WHO: *World Health Organization* (Organización Mundial de la Salud)

## PRESENTACIÓN DE TESIS DOCTORAL POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES

Esta Tesis Doctoral se presenta como compendio de publicaciones originales, según la normativa aprobada por el Comité de Dirección de la EIDUNED, en su reunión de 16 de enero de 2017, y por la Comisión de Investigación y Doctorado de la UNED, con fecha 21 de febrero de 2017, que permite la presentación de Tesis Doctorales como compendio de publicaciones.

Este trabajo incluye una Introducción general a las publicaciones, con un apartado de objetivos generales y específicos en el que se justifican las hipótesis específicas del trabajo de investigación, una metodología general y específica de los artículos, un apartado de Resultados de los tres estudios con las publicaciones respectivas, en el que se insertan los artículos originales recientemente publicados, una Discusión general que integra el conjunto de las publicaciones, especificando después la discusión de cada estudio y un apartado de Conclusiones generales y específicas.

Para el desarrollo de esta Tesis Doctoral, en la línea de investigación de los Mecanismos neuronales, conductuales y cognitivos de los procesos psicológicos del Programa de Doctorado en Psicología de la Salud (Escuela Internacional de Doctorado de la UNED), se han realizado los siguientes trabajos de los que han surgido las siguientes publicaciones:

1. Sánchez-Torres, A.M., Elosúa, M.R., Lorente-Omeñaca, R., Moreno-Izco, L., Peralta, V., Ventura, J. y Cuesta, M.J. (2016). Using the cognitive assessment interview to screen cognitive impairment in psychosis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 266, 629–637. doi: 10.1007/s00406-016-0700-y
2. Sánchez-Torres, A.M., Elosúa, M.R., Lorente-Omeñaca, R., Moreno-Izco, L., Peralta, V. y Cuesta, M.J. (2016). The Cognitive Assessment Interview: A comparative study in first episode and chronic patients with psychosis. *Schizophrenia Research*, 178 (1-3), 80–85. doi: 10.1016/j.schres.2016.08.028.
3. Sánchez-Torres, A.M., Elosúa, M.R., Lorente-Omeñaca, R., Moreno-Izco, L.,



Peralta, V. y Cuesta, M.J. (2017). Lifetime psychopathological dimensions, cognitive impairment and functional outcome in psychosis. *Schizophrenia Research*, 179, 30–35. doi: 10.1016/j.schres.2016.10.002.

# EL FUNCIONAMIENTO COGNITIVO Y PSICOSOCIAL EN LAS PSICOSIS. CONCORDANCIA DE UNA ENTREVISTA CLÍNICA SEMI-ESTRUCTURADA CON LA EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA Y SU VALOR PREDICTIVO DEL FUNCIONAMIENTO PSICOSOCIAL

## RESUMEN

Esta Tesis doctoral tiene como objetivo explorar la relación entre el funcionamiento cognitivo y psicosocial en los trastornos psicóticos. Concretamente, se centra en el estudio de un instrumento de evaluación cognitiva, la Entrevista de Evaluación Cognitiva (EEC o CAI-Sp, de sus siglas en inglés) y en la relación entre las dimensiones psicopatológicas a lo largo de la enfermedad, las alteraciones cognitivas y el pronóstico funcional.

En los estudios se incluyó a una muestra de pacientes con trastornos psicóticos que ingresaban de manera consecutiva en una unidad de hospitalización psiquiátrica por un primer episodio de psicosis o bien por un nuevo episodio o exacerbación de síntomas en pacientes con un trastorno psicótico ya establecido. Se les realizó una evaluación clínica, neuropsicológica y de funcionalidad. También se incluyó un grupo de participantes sanos, que formaron el grupo control, para poder comparar los rendimientos cognitivos de los pacientes. Con los resultados de estas evaluaciones, se realizaron tres publicaciones que son las que componen esta tesis doctoral.

En el primer estudio se examinó la validez de la CAI (adaptada al español como CAI-Sp) como un instrumento de detección de déficits cognitivos, comparado con un test objetivo de evaluación cognitiva. La CAI-Sp es una entrevista semi-estructurada que evalúa el impacto de las alteraciones cognitivas en la vida diaria de los pacientes. Se exploraron también las propiedades psicométricas de la CAI-Sp y su asociación con las dimensiones clínicas. Un peor funcionamiento cognitivo evaluado con la CAI-Sp se asoció a una mayor gravedad de la enfermedad, en especial a los síndromes positivo, negativo y desorganizado. La CAI-Sp resultó ser una escala válida y fiable para evaluar el funcionamiento cognitivo en el contexto de su impacto en la vida diaria de los pacientes.

En el segundo estudio se exploraron las asociaciones de la CAI-Sp con una batería neuropsicológica y una medida de funcionamiento psicosocial en pacientes con un primer

episodio de psicosis (PEP) y pacientes con más de un episodio (No-PEP). Se observó una mayor relación de las puntuaciones de la CAI-Sp con la batería neuropsicológica en los pacientes No-PEP. Las puntuaciones del evaluador en la CAI-Sp contribuyeron a la varianza de las puntuaciones de la escala de funcionalidad en los dos grupos, así como los síntomas negativos y desorganizados. La CAI-Sp podría ser un buen instrumento para evaluar la cognición en pacientes No-PEP. En pacientes PEP, resultó menos efectiva en detectar las alteraciones cognitivas y sus consecuencias funcionales, probablemente porque, debido a lo reciente del inicio de la enfermedad, los déficits cognitivos todavía no se han manifestado suficientemente como para que repercutan en el funcionamiento.

En el tercer estudio se exploró la relación del ajuste premórbido, las dimensiones psicopatológicas a lo largo de la vida y el rendimiento cognitivo con el nivel habitual de funcionamiento psicosocial durante el año previo. Se observó una asociación significativa entre las áreas funcionales y la mayoría de las características premórbidas, las dimensiones psicopatológicas a lo largo de la vida y las funciones cognitivas. Sin embargo, la presencia de síntomas negativos a lo largo de la enfermedad fueron los mejores predictores del funcionamiento psicosocial.

Los resultados de estos estudios aportan evidencia a favor de la aplicabilidad de la CAI-Sp en la práctica clínica, fundamentalmente en pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia y con más de un episodio de evolución. Además, ponen de manifiesto la importancia de los síntomas negativos por su impacto sobre el pronóstico funcional, y su posible papel mediador entre la cognición y el funcionamiento de los pacientes en su día a día.

# Índice General

---

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>14</b>
1.1. Los trastornos psicóticos.....	17
1.2. Alteraciones cognitivas en los trastornos psicóticos .....	19
1.3. Evaluación de las alteraciones cognitivas en los trastornos psicóticos .....	21
1.3.1. La batería MATRICS.....	21
1.3.2. Escalas breves de evaluación cognitiva .....	22
1.4. Funcionalidad en los trastornos psicóticos .....	23
1.4.1. Alteraciones cognitivas y funcionalidad en las psicosis.....	24
1.4.2. Síntomas negativos y su relación con el funcionamiento psicosocial.....	25
1.5. Evaluación de la funcionalidad en los trastornos psicóticos.....	27
1.5.1. Escala de Niveles Específicos de Funcionamiento.....	30
1.5.2. Escala de Discapacidad de la OMS abreviada.....	31
1.5.3. Evaluación del impacto de las alteraciones cognitivas en la funcionalidad: la Entrevista de Evaluación Cognitiva .....	32
<b>2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS .....</b>	<b>35</b>
2.1. Objetivos generales.....	36
2.2. Objetivos específicos.....	36
2.3. Hipótesis.....	37
<b>3. METODOLOGÍA.....</b>	<b>39</b>
3.1. Participantes.....	40
3.2. Diseño.....	44
3.3. Procedimiento .....	44
3.4. Instrumentos de medida .....	47

3.5.	Análisis estadísticos.....	52
3.5.1.	Estudio 1 .....	52
3.5.2.	Estudio 2 .....	53
3.5.3.	Estudio 3 .....	54
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>56</b>
4.1.	ESTUDIO 1 .....	57
4.1.1.	Material suplementario .....	68
4.1.2.	Resultados no publicados .....	68
4.2.	ESTUDIO 2 .....	69
4.2.1.	Material suplementario .....	77
4.3.	ESTUDIO 3 .....	79
4.3.1.	Resultados no publicados .....	87
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>88</b>
5.1.	Estudio 1 .....	91
5.2.	Estudio 2 .....	94
5.3.	Estudio 3 .....	99
<b>6.</b>	<b>LIMITACIONES .....</b>	<b>103</b>
6.1.	Limitaciones relativas a la muestra .....	104
6.2.	Limitaciones relativas al diseño .....	104
6.3.	Limitaciones relativas a los instrumentos de medida .....	105
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>107</b>
<b>8.</b>	<b>IMPLICACIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS .....</b>	<b>110</b>
<b>9.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>114</b>

# 1. INTRODUCCIÓN

---

El grupo de investigación en Psicosis de la Unidad de Psiquiatría del Complejo Hospitalario de Navarra, ahora integrado en el Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), inició su actividad investigadora en 1985. A principios de los años 90 aparecieron sus primeras publicaciones relacionadas con aspectos cognitivos de los trastornos psicóticos (Cuesta y Peralta, 1995; Cuesta, Peralta, Caro y de Leon, 1995a, 1995b; Peralta y Cuesta, 1992). Y desde entonces, este ha sido uno de los temas centrales de la investigación del equipo, que se ha materializado en proyectos de investigación financiados, numerosas publicaciones y tesis doctorales como esta.

En este contexto, se ha podido realizar la formación investigadora necesaria para ello con el Máster en Investigación en Psicología de la UNED y posteriormente con el Programa de Doctorado en Psicología de la Salud, en la línea de investigación de los Mecanismos neuronales, conductuales y cognitivos de los procesos psicológicos.

¿Por qué estudiar la cognición en las psicosis? Inicialmente, este interés derivó de la necesidad de conocer los sustratos neuroanatómicos y neurofisiológicos de la esquizofrenia por una parte y, por otra, del propósito de mejorar los programas de rehabilitación funcional o psicosocial, comprendiendo mejor los déficits y potencialidades en el funcionamiento cognitivo (Palmer, Dawes y Heaton, 2009). Así, el estudio de estas alteraciones principalmente en la esquizofrenia, fue motivando un cambio de paradigma, considerando la esquizofrenia como un trastorno neurocognitivo. En 1996, Michael Green demostró el impacto definitivo de las alteraciones cognitivas en las actividades de la vida diaria de los pacientes con esquizofrenia (Green, 1996). Esta revisión dio lugar a profundizar en la investigación de la evaluación de las alteraciones cognitivas, coincidiendo con la aparición de los antipsicóticos de segunda generación, generando la aparición de cientos de publicaciones en torno a este tema. Aunque este interés en las alteraciones cognitivas se circunscribió inicialmente a la esquizofrenia, posteriormente se ha extendido al resto de trastornos del espectro de las psicosis, como explicaremos más adelante.

Dicho esto, dada la implicación de las alteraciones cognitivas en el pronóstico funcional de los pacientes con trastornos psicóticos, su evaluación tiene una especial relevancia en la práctica clínica. Generalmente se emplean tests neuropsicológicos estandarizados que abarcan las áreas cognitivas disfuncionales que con mayor frecuencia se

han descrito en múltiples estudios. Sin embargo, estos tests requieren personal experto en evaluación neuropsicológica para su administración e interpretación. Además, precisan una inversión de tiempo considerable y, en ocasiones, es difícil inferir de los resultados en los tests las dificultades reales en la vida diaria del paciente. Por todo ello, la evaluación de las alteraciones cognitivas resulta difícil de implementar en la práctica clínica diaria.

Se han propuesto otras formas de evaluar la cognición en las psicosis más simples, más fáciles de interpretar, más breves y también con alta fiabilidad como es el caso de las entrevistas semi-estructuradas de evaluación cognitiva. Estas herramientas se desarrollaron en Estados Unidos para evaluar los rendimientos basados en la información aportada por el paciente y su entorno, con el objetivo de ser utilizadas como mediciones de cambio en los ensayos clínicos de fármacos pro-cognitivos. Su función no es sustituir a la evaluación neuropsicológica exhaustiva, sino proporcionar una herramienta complementaria a ésta. Y aunque en su origen se consideró su aplicación en ensayos clínicos, en el desarrollo de esta tesis doctoral nos planteamos su aplicabilidad en el ámbito clínico, como herramienta que pueda orientar hacia las dificultades que presenta el paciente en la vida diaria como consecuencia de las alteraciones cognitivas.

En este contexto, se presenta a continuación una introducción a los trastornos psicóticos, que son el objeto de estudio de esta tesis doctoral, así como los ejes centrales del interés de esta investigación: las alteraciones cognitivas, los síntomas negativos y su relación con la funcionalidad en los pacientes con trastornos psicóticos.



## 1.1. Los trastornos psicóticos

Los trastornos psicóticos hacen referencia a un conjunto de enfermedades mentales graves caracterizadas por la presencia de síntomas como distorsión de la realidad (alucinaciones y delirios), desorganización, síntomas negativos, alteraciones cognitivas, alteraciones motoras y síntomas afectivos. Su etiología puede ser de causa orgánica (infecciones del sistema nervioso central, neoplasias, trastornos hormonales o metabólicos, enfermedades autoinmunes, demencias, etc.) o funcional. Las psicosis funcionales constituyen los trastornos mentales más graves. Dentro de las psicosis funcionales, y según las clasificaciones actuales (DSM-5 y CIE-10), podemos encontrar diversos trastornos psicóticos, como son: la esquizofrenia, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno de ideas delirantes, los trastornos afectivos psicóticos (bipolar y depresión), los trastornos psicóticos breves y las psicosis atípicas (APA, 2013; OMS, 1992).

A nivel epidemiológico, se estima una prevalencia de los trastornos psicóticos a lo largo de la vida del 3.5% en la población general. Esta prevalencia se distribuye en los diferentes diagnósticos de la siguiente forma: 1% para la esquizofrenia, 0.8% para el trastorno bipolar, y una prevalencia menor para otros trastornos como el esquizoafectivo (0.32%), el esquizofreniforme (0.07%), el trastorno de ideas delirantes (0.18%), los inducidos por sustancias (0.42%) y los secundarios a patología orgánica (0.21%) (Perala et al., 2007).

La etiología de los trastornos psicóticos es compleja, ya que participan factores genéticos y ambientales, que interaccionan en fases muy precoces del desarrollo cerebral para manifestarse, durante la adolescencia o inicio de la edad adulta, con los síntomas psicóticos que establecen el diagnóstico. En el caso de la esquizofrenia y en base a estudios con gemelos, se estima una heredabilidad en torno al 80%, con riesgo común asociado al ambiente en torno al 11% (Sullivan, Kendler y Neale, 2003). Se trata de un trastorno probablemente de carácter poligénico en el que múltiples genes con un pequeño efecto actúan conjuntamente con factores ambientales para incrementar la vulnerabilidad de padecer el trastorno (Gogtay, Vyas, Testa, Wood y Pantelis, 2011; Vyas, Patel y Puri, 2011). También en el trastorno bipolar se ha descrito una alta heredabilidad, en torno al 93%, en

estudios con gemelos monocigóticos y dicigóticos (Kieseppa, Partonen, Haukka, Kaprio y Lonnqvist, 2004).

El primer episodio psicótico suele presentarse entre los 16 y los 30 años, aunque la variabilidad es alta y puede presentarse a edades más tempranas (Castro-Fornieles et al., 2007) o incluso de forma tardía (Howard, Rabins, Seeman y Jeste, 2000). El curso de la enfermedad suele ser crónico y muy variable, con una gran repercusión en el funcionamiento psicosocial, la calidad de vida del paciente y de sus familiares. Se estima que los pacientes afectados de esquizofrenia tienen una esperanza de vida alrededor de 12-15 años menos que la media de la población. Y, aunque algunos fallecimientos sean por autolisis, según van Os y Kapur (2009) la razón principal de este incremento de la mortalidad son causas físicas que resultan de hábitos de vida de riesgo (dieta inadecuada, poco ejercicio, obesidad y abuso de tóxicos).

Los trastornos psicóticos suponen un alto coste para la sociedad, ya que representan el 10% de la carga global de los trastornos mentales en Europa (Andrews, Knapp, McCrone, Parsonage y Trachtenberg, 2012). Conllevan un deterioro en un gran número de áreas de la vida diaria, tales como el funcionamiento social y ocupacional, la vida independiente, el manejo de la medicación e incluso la autonomía personal básica, que se manifiesta desde las primeras fases de la enfermedad. De hecho, se estima que un 50% de los pacientes con esquizofrenia reciben una pensión por incapacidad en los 6 meses posteriores al diagnóstico (Ho, Andreasen y Flaum, 1997). Es preciso mencionar que sólo un 40% de pacientes con trastorno bipolar recuperan su funcionamiento premórbido después del primer episodio (Tohen et al., 2003), y menos del 20% de pacientes con un primer episodio de esquizofrenia manifiestan una recuperación funcional (Robinson, Woerner, McMeniman, Mendelowitz y Bilder, 2004). Además, algunos trabajos apuntan a que la discapacidad en los trastornos mentales graves podría ser heredable, a pesar de que los factores ambientales tienen mucha influencia en este aspecto de la enfermedad mental (Kendler, McGuire, Gruenberg y Walsh, 1995; McGrath et al., 2009). Es por ello que parámetros como el funcionamiento social, ocupacional y de las actividades de la vida diaria resultan especialmente relevantes en la valoración de estos trastornos (Schaub et al., 2010; Wunderink, Nieboer, Wiersma, Sytema y Nienhuis, 2013).

## **1.2. Alteraciones cognitivas en los trastornos psicóticos**

Los trabajos de investigación sobre las alteraciones cognitivas en los trastornos psicóticos han proliferado en las últimas cuatro décadas, con especial énfasis en el estudio de la esquizofrenia y su perfil de déficits cognitivos.

Las alteraciones cognitivas son manifestaciones nucleares de los trastornos psicóticos, presentes desde antes del inicio de la enfermedad (Cuesta, Peralta y Zarzuela, 2007), y pueden predecir la aparición de la esquizofrenia en grupos de alto riesgo (Cornblatt, Obuchowski, Roberts, Pollack y Erlenmeyer-Kimling, 1999; De Herdt et al., 2013). Los pacientes con un trastorno psicótico presentan un rendimiento cognitivo premórbido en torno a 0.5-1 desviaciones estándar con respecto a la población normal (Reichenberg y Harvey, 2007), que se intensifica entre 1 y 2 desviaciones estándar a partir del primer episodio agudo (Cuesta et al., 2015; Galderisi et al., 2009; Kraus y Keefe, 2007).

Se ha demostrado que las alteraciones cognitivas son independientes de la severidad de los síntomas positivos y que se relacionan sólo parcialmente con la severidad de los negativos (Cuesta y Peralta, 1995; Gold, Queern, Iannone y Buchanan, 1999; Keefe et al., 2006a), lo que indica que no son un epifenómeno de los síntomas clínicos.

Estas alteraciones presentan, además, un componente hereditario; se estima una heredabilidad media del rendimiento en las pruebas neuropsicológicas en torno al 40% (Bora, Yucel y Pantelis, 2009; Gur et al., 2007). Los resultados del estudio de psicosis en familias y gemelos de Maudsley mostraron que la influencia genética contribuye sustancialmente a todas las funciones cognitivas, y que las alteraciones en la inteligencia y la memoria operativa son los rasgos cognitivos más heredables, con una heredabilidad estimada del 92% asociada a la esquizofrenia (Toulopoulou et al., 2010).

En cuanto a las áreas cognitivas afectadas, no existe un perfil de déficits específico, es decir, los pacientes con trastornos psicóticos presentan rendimientos por debajo de la población normal en una amplia variedad de tareas neurocognitivas, viéndose comprometidas varias funciones: atención, memoria, velocidad de procesamiento, la memoria operativa y las funciones ejecutivas (Aleman, Hijman, de Haan y Kahn, 1999;

Censits, Ragland, Gur y Gur, 1997; Dickinson, Ramsey y Gold, 2007; Gold y Dickinson, 2013; Heinrichs y Zakzanis, 1998; Reichenberg, 2010; Sánchez-Torres, Elosúa, Lorente-Omeñaca, Moreno-Izco y Cuesta, 2015). En los últimos años también ha despertado un gran interés el estudio de la cognición social, debido a su estrecha relación con el pronóstico funcional (Bowie y Harvey, 2006; Fett et al., 2011; Green, Helleman, Horan, Lee y Wynn, 2012; Lepage, Bodnar y Bowie, 2014). Así, se considera que existe una disfunción cognitiva global, con una amplia variabilidad individual, existiendo incluso pacientes con rendimientos cognitivos dentro de la normalidad en comparación a un grupo control (Heinrichs et al., 2015; McCabe, Maloney, Stain, Loughland y Carr, 2012; Palmer et al., 1997).

Considerando el espectro de las psicosis, no se ha descrito un perfil de alteraciones cognitivas que permita diferenciar entre los distintos trastornos al encontrarse tanto en las psicosis afectivas como no afectivas, tal y como se ha descrito ampliamente en la literatura (Bowie, Reichenberg, McClure, Leung y Harvey, 2008b; Reichenberg et al., 2009; Smith, Barch y Csernansky, 2009), si bien es cierto que se ha encontrado un mayor nivel de gravedad de los déficits cognitivos en las psicosis no afectivas (Depp et al., 2007; Hill, Keshavan, Thase y Sweeney, 2004; Krabbendam, Arts, van Os y Aleman, 2005; Schretlen et al., 2007), que se manifiesta incluso desde los primeros episodios (Cuesta et al., 2015).

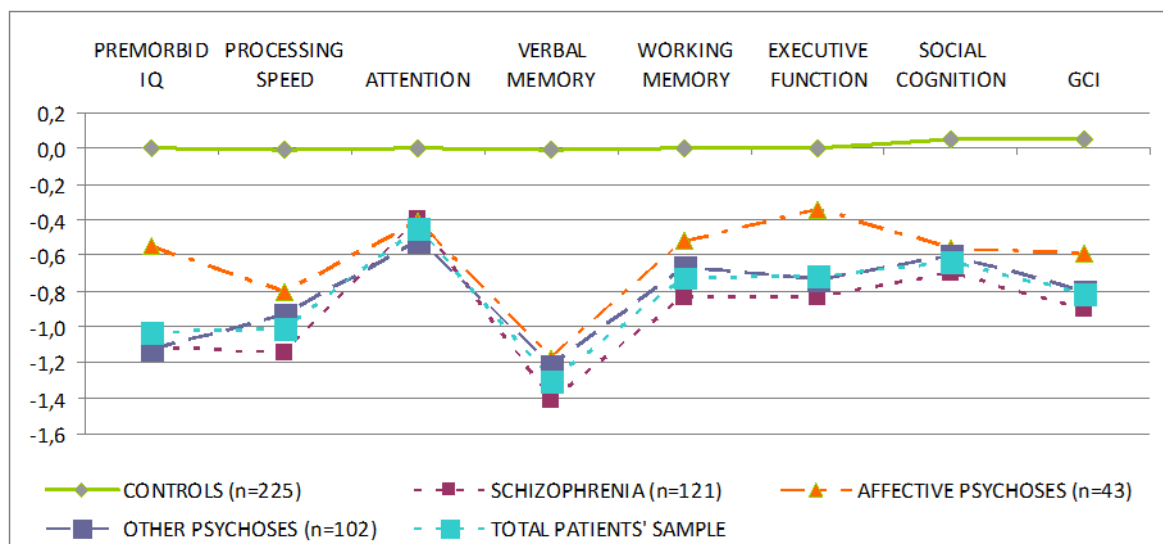


Figura 1. Perfiles de déficit cognitivo en pacientes con un primer episodio según grupo diagnóstico. Extraído de Cuesta et al (2015).

Esta es una de las razones de que, a pesar de su alta prevalencia, las alteraciones cognitivas no se incluyeran como criterio diagnóstico en la última versión del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5; APA, 2013). Los miembros del grupo de trabajo responsable del DSM-5 consideraron que las alteraciones cognitivas no permiten distinguir a un paciente de una persona sana o de una persona afectada por otros trastornos psiquiátricos, y por lo tanto, no son marcadores válidos para el diagnóstico diferencial de la esquizofrenia (Barch et al., 2013).

Otro aspecto que caracteriza a las alteraciones cognitivas en los trastornos psicóticos es su relación con la capacidad funcional y la calidad de vida de las personas que los padecen (Bowie, Reichenberg, Patterson, Heaton y Harvey, 2006; Fett et al., 2011; Laes y Sponheim, 2006). Este ha sido un tema especialmente estudiado en las últimas décadas. Teniendo en cuenta que en 2010 los trastornos psicóticos supusieron el 12% del gasto global en enfermedades mentales y neurológicas en Europa (Olesen, Gustavsson, Svensson, Wittchen y Jonsson, 2012), no es de extrañar que se dediquen recursos a la investigación de aquellos factores que pueden influir en la autonomía funcional de las personas que padecen estos trastornos.

### **1.3. Evaluación de las alteraciones cognitivas en los trastornos psicóticos.**

#### **1.3.1. La batería MATRICS**

La mayoría de baterías de evaluación neuropsicológica utilizadas para evaluar la cognición en las psicosis han sido adaptadas de la neuropsicología clínica. Hasta hace menos de una década, sin embargo, no existían instrumentos diseñados específicamente para la evaluación neuropsicológica en la esquizofrenia, como es el caso de la batería MATRICS y otros instrumentos breves de cribado de déficit cognitivo.

La batería MATRICS (*MATRICS Consensus Cognitive Battery*) nace de la necesidad de

investigar nuevos tratamientos farmacológicos para mejorar el funcionamiento cognitivo en la esquizofrenia, impulsada por el Instituto Nacional de Salud Mental (*National Institute of Mental Health - NIMH*) de Estados Unidos. Los ensayos clínicos de los nuevos fármacos requieren una herramienta estandarizada diseñada específicamente para esta población, que permita evaluar la eficacia de los tratamientos. Es por ello que se desarrolla la iniciativa MATRICS (*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*), en la que se reúnen una serie de expertos para desarrollar una batería de pruebas de evaluación cognitiva por consenso. Este método de evaluación será uno de los requisitos necesarios para que la FDA de Estados Unidos (*U.S. Food and Drug Administration*), que es la agencia estatal que decide si se comercializa un medicamento, pueda evaluar la eficacia de los fármacos para la mejora de la cognición en la esquizofrenia y autorice su comercialización. De esta iniciativa, que conlleva un largo proceso de selección de los tests, validación, fiabilidad y estandarización, nace la batería MATRICS (Kern et al., 2008; Nuechterlein y Green, 2006; Nuechterlein et al., 2008). Esta batería se compone de 10 tests, que evalúan 7 funciones cognitivas que se encuentran alteradas en la esquizofrenia, en base a la propuesta de Nuechterlein et al. (2004). Estos autores identificaron 6 funciones cognitivas separables en una revisión de trece trabajos que emplearon el análisis factorial: velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, memoria operativa, aprendizaje verbal, aprendizaje visual, razonamiento y resolución de problemas. Se incluyó, además, una séptima función, la cognición social, debido a que se consideraba una función con validez ecológica y directamente relacionada con el pronóstico funcional de la esquizofrenia, así como un mediador entre la cognición y la funcionalidad (Sergi et al., 2007). Actualmente, la MATRICS está disponible en veinticuatro idiomas, y existen datos de validación en español (Rodríguez-Jiménez et al., 2015).

### **1.3.2. Escalas breves de evaluación cognitiva**

Debido a las dificultades de realizar evaluaciones de más de 60 minutos en la práctica clínica, se han desarrollado instrumentos breves para evaluar la cognición en la esquizofrenia. El objetivo de estas baterías breves es obtener un perfil general de las

alteraciones cognitivas del paciente, manteniendo la especificidad y la sensibilidad propia de estos instrumentos. Entre estos instrumentos, destacan la BACS (*Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*; Keefe et al., 2004) y la RBANS (*Repeatable Battery for the Assessment of the Neuropsychological Status*; Randolph, Tierney, Mohr y Chase, 1998), entre otras. Estos instrumentos reducen el tiempo de evaluación a 40-50 minutos.

En la búsqueda de herramientas que sean aplicables en la práctica clínica diaria, se han creado escalas de cribado de déficit cognitivo. Son escalas de fácil administración, que se realizan en poco tiempo, aproximadamente 15 minutos y que no requieren materiales adicionales para su administración. Además, disponen de distintas versiones para posibilitar el retest y evitar el efecto práctica. Algunas de estas escalas son la BCA (*Brief Cognitive Assessment*; Velligan et al., 2004) y la B-CATS (*Brief Cognitive Assessment Tool for Schizophrenia*; Hurford, Marder, Keefe, Reise y Bilder, 2011). Estas escalas tienen buenas propiedades psicométricas, pero todavía no están estandarizadas. Sin embargo, la SCIP (*Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry*; Purdon, 2005) cuenta con datos de estandarización en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar y trastorno esquizofreniforme (Gómez-Benito et al., 2013). La escala SCIP (*Screening del Deterioro Cognitivo en Psiquiatría*, SCIP-S, en su traducción al español, Pino et al., 2006) consta de 5 subtests, que permiten realizar una estimación del rendimiento en memoria operativa, aprendizaje verbal inmediato y diferido, fluencia verbal fonológica y velocidad de procesamiento. Presenta tres formas alternativas con adecuada fiabilidad en personas sin patología, tanto en su versión española (Pino et al., 2006) como en la versión original en inglés (Purdon, 2005).

#### **1.4. Funcionalidad en los trastornos psicóticos**

Los trastornos psicóticos, con la esquizofrenia a la cabeza, suponen una de las principales causas de discapacidad. En un estudio de 1999 se estimó que la esquizofrenia suponía la tercera causa de discapacidad, después de la parálisis cerebral y la demencia (Ustun et al., 1999). Sólo en Europa, los trastornos psicóticos afectan a unos 5 millones de

personas (Olesen et al., 2012). Actualmente, los tratamientos farmacológicos son efectivos en la mejora de los síntomas clínicos de los trastornos psicóticos. Sin embargo, algunas dificultades en la capacidad funcional persisten a pesar de la mejora de los síntomas, especialmente en las áreas social y ocupacional (Tohen et al., 2000). Por todo ello, no es de extrañar que la búsqueda de factores relacionados con el pronóstico funcional sea una prioridad en la investigación de los trastornos psicóticos, con el fin de desarrollar tratamientos que contribuyan no sólo a minimizar los síntomas, sino también a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La discapacidad en la esquizofrenia se manifiesta en distintas áreas del funcionamiento diario, como son las relaciones sociales, la vida independiente y la actividad ocupacional, incluso en pacientes que se encuentran en remisión de los síntomas clínicos (Harvey et al., 2012; Leung, Bowie y Harvey, 2008).

#### **1.4.1. Alteraciones cognitivas y funcionalidad en las psicosis**

Las alteraciones cognitivas, entre otros factores como la duración de la psicosis no tratada y el ajuste premórbido, se relacionan estrechamente con el pronóstico funcional en las psicosis, tal y como muestran numerosos trabajos (Bowie et al., 2010; Bowie y Harvey, 2006; Green, 1996; Laes y Sponheim, 2006; McClure et al., 2007). Estos artículos se enfocan fundamentalmente en pacientes en fases crónicas, aunque también se ha encontrado esta asociación en estudios longitudinales con pacientes con un primer episodio de psicosis (Allott, Liu, Proffitt y Killackey, 2011).

No obstante, no es suficiente con afirmar que hay relación entre las alteraciones cognitivas y el funcionamiento psicosocial en las psicosis, sino que es necesario profundizar en la naturaleza de esta relación. Algunas investigaciones han incidido en las variables mediadoras entre la cognición y el funcionamiento psicosocial (Barbato et al., 2013; Bowie et al., 2008a; Lin et al., 2013), mientras que otras se han centrado en el desarrollo de modelos que incluyan las trayectorias de las variables que intervienen en el funcionamiento (Galderisi et al., 2014; Green, Llerena y Kern, 2015). Estos últimos trabajos consideran el



funcionamiento como el resultado último de un conjunto multidimensional de factores, cada uno con su propio peso en el modelo final y dependientes entre sí.

De hecho, existe controversia en torno a la naturaleza de la relación entre las alteraciones cognitivas y el funcionamiento en la vida diaria. Algunos estudios consideran que esta relación está mediada por la capacidad funcional que, como veremos más adelante, hace referencia al uso de las funciones cognitivas en tareas que se encuentran más próximas a las actividades de la vida diaria (Bowie et al., 2010; Bowie et al., 2008a). Es decir, si se incluye la capacidad funcional, la relación entre la cognición y la funcionalidad deja de ser significativa. Sin embargo, otros autores destacan que las medidas de capacidad funcional son redundantes con lo que ya aportan los resultados en las evaluaciones neuropsicológicas (Heinrichs, Ammari, Miles y McDermid Vaz, 2010).

Lo que parece indicar la literatura reciente es que el funcionamiento cognitivo juega un papel muy importante en el pronóstico funcional en las psicosis, aunque no es determinante. Algunas publicaciones que han incluido pacientes con esquizofrenia sin déficits cognitivos han demostrado que, aunque estos pacientes tienen un mejor ajuste psicosocial que pacientes con déficits cognitivos, siguen mostrando un peor funcionamiento que los controles (Heinrichs et al., 2008; Leung et al., 2008; Muharib et al., 2014). Estos estudios sugieren que un adecuado funcionamiento cognitivo es condición necesaria para un adecuado funcionamiento, pero que en ocasiones hay otros factores que influyen en esta relación y que determinan que un paciente, a pesar de poseer la capacidad para desempeñar un trabajo o desenvolverse en un entorno social, no lo haga.

Es preciso, por lo tanto, explorar otras variables que pueden ser relevantes para explicar la relación entre las alteraciones cognitivas y el funcionamiento psicosocial.

#### **1.4.2. Síntomas negativos y su relación con el funcionamiento psicosocial**

Los síntomas negativos, al igual que las alteraciones cognitivas, son una característica nuclear de la esquizofrenia, ya que están implicados en el curso de la

enfermedad, se relacionan con un peor pronóstico funcional y están presentes desde las fases iniciales (Harvey, Koren, Reichenberg y Bowie, 2006). Investigaciones recientes indican que son muy prevalentes desde fases iniciales de la enfermedad, son persistentes y tienen un impacto negativo en la funcionalidad (Bobes, Arango, Garcia-Garcia, Rejas y Group, 2010). Algunos autores, además, destacan que los pacientes con más alteraciones cognitivas tienen también más síntomas negativos (Brazo et al., 2005; Villalta-Gil et al., 2006). Por lo tanto, y también debido a que son más resistentes al tratamiento que los síntomas positivos, son un factor muy importante a tener en cuenta en el estudio de la funcionalidad en la esquizofrenia, y en los trastornos psicóticos en general.

Así, puesto que tanto las alteraciones cognitivas como los síntomas negativos parecen jugar un papel importante sobre el funcionamiento de los pacientes en las actividades de la vida diaria, algunos estudios han abordado el impacto diferencial de ambos factores sobre la funcionalidad (Milev, Ho, Arndt y Andreasen, 2005; Peña et al., 2012). Estos trabajos indican que los síntomas negativos explican una parte del funcionamiento independientemente del que explican las alteraciones cognitivas. Por ejemplo, Peña et al. (Peña et al., 2012) encontraron que los mejores predictores del funcionamiento a 2 años en una muestra de pacientes con un primer episodio psicótico fueron la velocidad de procesamiento, la capacidad viso-espacial y los síntomas negativos. En este caso, la contribución de otras variables estudiadas (sociodemográficas, duración de la psicosis no tratada, otros síntomas clínicos, ajuste premórbido, conciencia de enfermedad y otras funciones cognitivas) no fue significativa, una vez consideradas las tres variables mencionadas. Sin embargo, estos factores explicaban un pequeño porcentaje de la varianza del funcionamiento, por lo que queda una gran parte sin explicar de qué es lo que influye en el funcionamiento. Otros estudios, sin embargo, sugieren que los síntomas negativos median entre las alteraciones cognitivas y la funcionalidad (González-Ortega et al., 2013; Ventura, Helleman, Thames, Koellner y Nuechterlein, 2009). Ventura et al. (2009), en su meta-análisis, describen una doble relación de la cognición con el pronóstico funcional en la esquizofrenia: una relación directa y otra indirecta mediada por los síntomas negativos.

Una vez consideradas las variables más relevantes relacionadas con la funcionalidad, revisaremos algunas escalas de evaluación, centrándonos en las utilizadas en esta tesis

doctoral.

## 1.5. Evaluación de la funcionalidad en los trastornos psicóticos

La evaluación del funcionamiento psicosocial es el objetivo de la mayoría de escalas de evaluación de la funcionalidad, dado que las dificultades en la interacción social tienen una repercusión en el funcionamiento familiar, en el establecimiento de amistades e incluso en la función laboral. De hecho, las alteraciones en el funcionamiento social se definen como incapacidad para desarrollar roles de la sociedad, como ama de casa, trabajador, estudiante, pareja, miembro de una familia o amigo. Además, la incapacidad para asumir estos roles conlleva insatisfacción personal, incapacidad para el autocuidado y una restricción de las actividades de ocio y tiempo libre (Mueser y Tarrier, 1998). Con su inclusión en los rasgos característicos de la esquizofrenia en el DSM-III (APA, 1980), se reconoció la importancia del funcionamiento social en esta enfermedad. Posteriormente, el DSM-IV incluyó la disfunción social/laboral como un criterio diagnóstico para la esquizofrenia. Aquí, se consideran tres áreas del funcionamiento psicosocial: ocupacional (laboral o académica), relaciones interpersonales y autocuidado (APA, 1994).

La evaluación de la funcionalidad de los pacientes con trastornos psicóticos se realiza teniendo en cuenta tanto la capacidad funcional (lo que el paciente es capaz de hacer) y lo que efectivamente hace en su día a día (Harvey, 2010).

Para evaluar la capacidad funcional, se utilizan herramientas que simulan situaciones de la vida real, que el paciente debe realizar en un contexto de evaluación clínica. Estas herramientas recrean actividades de la vida diaria como puede ser cancelar una cita con el médico o dar el cambio de una compra. Entre estos instrumentos de evaluación de capacidad funcional, los más populares en la investigación de pacientes con esquizofrenia son la *Social Skills Performance Assessment* (SSPA; Patterson, Moscona, McKibbin, Davidson y Jeste, 2001) y la *UCSD Performance-Based Skills Assessment* (UPSA; Patterson, Goldman, McKibbin, Hughs y Jeste, 2001), que está validada en español (García-Portilla et al., 2013). La SSPA incluye dos escenas de interpretación de roles, una de interacción social, y la otra de

tipo instrumental. La UPSA se compone de cinco subescalas: financiera, comunicación, planificación, transporte y actividades domésticas. También dispone de una versión breve, que incluye las subescalas financiera y de comunicación, y que está validada en español (García-Portilla et al., 2014). Estas escalas tienen como ventaja que no están sujetas al criterio subjetivo del paciente, ya que algunos estudios ponen de manifiesto las dificultades de los pacientes para juzgar sus limitaciones en las actividades de la vida diaria (Bowie et al., 2007; Gould et al., 2015; Keefe, Poe, Walker, Kang y Harvey, 2006b; McKibbin, Patterson y Jeste, 2004). Sin embargo, lo que un paciente es capaz de hacer no siempre se corresponde con lo que hace en la realidad, ya que en esto último influyen múltiples factores. Los trabajos que han analizado la relación entre cognición, capacidad funcional y funcionamiento en la vida diaria ponen de manifiesto que, aunque tanto las alteraciones cognitivas como la capacidad funcional parecen ser características nucleares de la esquizofrenia, hay otros factores que influyen en la realidad del funcionamiento diario del paciente, como por ejemplo, factores ambientales, culturales y de motivación del paciente (Harvey et al., 2009).

La evaluación de las actividades de la vida diaria o del funcionamiento “real” se puede realizar por dos vías: el registro de los hitos o logros vitales, como por ejemplo la vida en pareja, empleo competitivo, vida independiente, etc. o bien utilizando escalas de evaluación estructuradas. La consecución de logros que conformarían lo que conocemos como una vida normalizada se da en un porcentaje pequeño de pacientes; además, teniendo en cuenta que son factores en los que los cambios son discretos y generalmente a largo plazo, no se consideran buenos indicadores de la efectividad de los tratamientos con fines de investigación. Es por ello que en los estudios se utilizan habitualmente las escalas de evaluación de la funcionalidad. Estas escalas permiten evaluar la capacidad para realizar actividades o la presencia de ciertas habilidades necesarias para la consecución de los logros vitales, aunque estos no se den debido a otras circunstancias (ambientales, económicas, culturales, etc.) (Harvey et al., 2012). El problema que conllevan estas escalas, como se ha descrito anteriormente, es que frecuentemente los pacientes no tienen una adecuada conciencia de sus dificultades; por eso, si basamos las puntuaciones únicamente en el autoinforme, puede ocurrir que no se correspondan con las puntuaciones en las escalas de

cognición y capacidad funcional (Green et al., 2011). Sin embargo, cuando se añade a estas escalas la entrevista a un familiar o allegado, o incluso a un referente en el caso de pacientes institucionalizados, este hándicap de estas escalas desaparece (Harvey et al., 2011; Sabbag et al., 2011).

Entre las escalas de evaluación de la funcionalidad, nombraremos las más relevantes por su uso extendido en la investigación en los trastornos psicóticos. La escala que ha sido más utilizada para evaluar el funcionamiento psicosocial en psiquiatría es la Escala de Funcionamiento Global (*Global Assessment of Functioning*, GAF; APA, 1994), y así lo confirma una revisión de Burns y Patrick (2007) que incluyó 301 publicaciones. Esta escala ofrece una única puntuación global, sin distinguir distintos ámbitos del funcionamiento. Además, incluye la evaluación de la sintomatología como parte del funcionamiento, por lo que no se recomienda como medida única del funcionamiento psicosocial. De esta escala se derivó la Escala de evaluación del funcionamiento ocupacional y social (*Social and Occupational Functioning Assessment Scale*, SOFAS; Morosini, Magliano, Brambilla, Ugolini y Pioli, 2000), que fue diseñada específicamente para evaluar el funcionamiento social y ocupacional independientemente de la gravedad de los síntomas clínicos. Esta escala es una de las más utilizadas en los ensayos clínicos de fármacos antipsicóticos analizados en la revisión de Burns y Patrick (2007), junto a otras dos escalas: la *Medical Outcomes Study Short-Form 36 Health Survey* (SF-36) y la escala de desempeño personal y social (*Personal and Social Performance* (PSP; Morosini et al., 2000).

El grupo del Dr. Harvey, de la Universidad de Miami, ha liderado un proyecto de evaluación de las escalas de funcionalidad, el estudio VALERO (*Validation of Everyday Real-World Outcomes*). En este trabajo, se examinaron seis escalas de funcionalidad con el objetivo de identificar cuáles se relacionaban de forma más robusta con los resultados de las escalas cognitivas y de capacidad funcional (Harvey et al., 2011). Dos de ellas se centran en el funcionamiento social: la agenda de conducta social (*Social Behavior Schedule*, SBS; Wykes y Sturt, 1986); la escala de funcionamiento social (*Social Functioning Scale*, SFS; Birchwood, Smith, Cochrane, Wetton y Copestake, 1990); otras dos en el funcionamiento en la comunidad: el perfil de habilidades para la vida (*Life Skills Profile*, LSP; Rosen, Hadzi-Pavlovic y Parker, 1989); y la encuesta de habilidades para la vida independiente

(*Independent Living Skills Survey*, ILSS; Wallace, Liberman, Tauber y Wallace, 2000). Las dos restantes son escalas híbridas que incluyen aspectos sociales y relacionados con la vida independiente y la ocupación: la escala de calidad de vida de Heinrichs-Carpenter (QLS; Heinrichs, Hanlon y Carpenter, 1984); la escala de niveles específicos de funcionamiento (*Specific Levels of Functioning*, SLOF; Schneider y Struening, 1983). En ese estudio de Harvey et al. (2011), se determinó que la escala que más se relacionaba con las medidas de cognición y de capacidad funcional era la SLOF, que engloba funcionamiento social, actividades de la vida diaria y funcionamiento ocupacional.

En la investigación de esta tesis doctoral, hemos utilizado para evaluar la funcionalidad en la vida diaria la escala SLOF y la escala de discapacidad de la Organización Mundial de la Salud abreviada (Janca et al., 1996), que son las que describiremos a continuación.

#### **1.5.1. Escala de Niveles Específicos de Funcionamiento (*Specific Levels of Functioning*, SLOF).**

La SLOF (Schneider y Struening, 1983) es una escala evaluada por el clínico, que considera el funcionamiento en la vida diaria de los pacientes. Consta de 43 ítems divididos en seis áreas: función física, autocuidado, relaciones interpersonales, aceptabilidad social, actividades en la comunidad y habilidades laborales. Cada ítem se puntúa en una escala de 1 a 5, en la que una puntuación mayor siempre indica un mejor funcionamiento. El área de función física hace referencia a aspectos básicos sensoriales y de la comunicación, como son la visión y audición, deambulación, lenguaje y uso de las manos. El autocuidado evalúa la capacidad de la persona para mantener unos hábitos de higiene, alimentación y cuidado del hogar básicos. El área de relaciones interpersonales incluye la capacidad de iniciar, aceptar y mantener contactos sociales, de comunicarse de forma efectiva tanto a nivel verbal como no verbal, y de participar en actividades sociales de forma espontánea. La aceptabilidad social hace referencia a la presencia de conductas no aceptables socialmente, es decir, de tipo agresivo o violento, ya sea verbal o físico, o conductas inadecuadas, como las de tipo

repetitivo, expresión emocional inadecuada, etc. Las actividades comunitarias hacen referencia a la capacidad para realizar actividades tales como ir de compras, pagar facturas, utilizar el transporte público o participar en actividades de ocio comunitarias. Finalmente, las habilidades laborales evalúan la presencia de habilidades necesarias para realizar una ocupación, cuánta supervisión se necesita para llevar a cabo un trabajo, capacidad de concentrarse en la tarea, puntualidad, etc.

### **1.5.2. Escala de Discapacidad de la Organización Mundial de la Salud abreviada**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló un instrumento para evaluar la discapacidad en los trastornos mentales, la escala de evaluación de la discapacidad abreviada (*Short Disability Assessment Schedule*, DAS-S; Janca et al., 1996). Esta escala se deriva de una escala más extensa (*WHO Psychiatric Disability Assessment Schedule*, DAS; WHO, 1988), una entrevista semi-estructurada que fue diseñada específicamente para evaluar la discapacidad en pacientes con trastornos psicóticos. Consta de cinco partes: conducta general (autocuidado, nivel de actividad, aislamiento social...); conducta en el rol social (participación en la vida del hogar, rol de pareja, rol parental, rol sexual, contacto social fuera del hogar, rol ocupacional, intereses, capacidad de reacción en situaciones fuera de lo cotidiano); conducta en el paciente hospitalizado (en el caso de que lo esté); factores que puedan modificar la situación del paciente (por ejemplo, el ambiente familiar, soporte social que pueda tener, habilidades o capacidades específicas, etc); y evaluación global del ajuste considerando toda la información obtenida. Esta escala considera todas las fuentes de información disponibles para realizar una valoración.

La DAS-S, de igual forma que la versión extendida, es una entrevista semi-estructurada que también considera todas las fuentes de información, además del propio paciente: familiares, allegados, referentes clínicos, historia clínica, etc. Está compuesta de cuatro ítems: cuidado personal (higiene personal, vestido, alimentación, etc.); ocupación (funcionamiento esperado en actividades remuneradas, estudios o tareas del hogar); familia y miembros del hogar (interacción con los familiares: pareja, padres, hijos u otros); contexto social más amplio (relación con miembros de la comunidad, participación en actividades

sociales y comunitarias). Cada ítem se puntúa en una escala de 0 a 5, donde 0 hace referencia a ninguna discapacidad, y 5 sería una discapacidad severa. Estas cuatro puntuaciones se suman para obtener una puntuación global de discapacidad. La escala cuenta, además, con tres ítems de información adicional, que no se incluyen en la puntuación global: tiempo considerado para la evaluación de la discapacidad (último mes, último año); duración total de la discapacidad; y habilidades específicas del paciente. Esta escala ha sido validada en español para pacientes con esquizofrenia (Mas-Expósito, Amador-Campos, Gómez-Benito y Lalucat-Jo, 2012).

Además de evaluar el funcionamiento cognitivo y el funcionamiento en la vida diaria, quedaría por determinar cómo se relacionan ambos; es decir, evaluar cómo influyen las alteraciones cognitivas en la realización de actividades de la vida diaria. Este es el aspecto que pretenden complementar las medidas co-primarias de funcionamiento cognitivo, diseñadas para la evaluación de la eficacia de los tratamientos cuya diana es la cognición.

### **1.5.3. Evaluación del impacto de las alteraciones cognitivas en la funcionalidad: la Entrevista de Evaluación Cognitiva (*Cognitive Assessment Interview, CAI*).**

La relación existente entre las alteraciones cognitivas y el pronóstico funcional en los pacientes con trastornos psicóticos convirtió a la cognición en una diana terapéutica para la industria farmacéutica. A principios del siglo XXI, se planteó la necesidad de buscar nuevas dianas terapéuticas para la psicosis, ya que los antipsicóticos desarrollados en las décadas anteriores habían demostrado tener buenos efectos a corto plazo pero no mejoraban la cronicidad de los trastornos psicóticos a largo plazo. Concretamente, no se resolvían los déficits a nivel social y ocupacional, que persistían una vez instaurado el tratamiento con antipsicóticos (Marder y Fenton, 2004). Este problema, unido a la evidencia que indica que las alteraciones cognitivas y los síntomas negativos están muy correlacionados con el pronóstico funcional (Bowie y Harvey, 2005; Green, 1996), derivó en un interés para desarrollar nuevos fármacos que tuvieran como objetivo la mejora de la función cognitiva



(Marder y Fenton, 2004).

De la necesidad de tratar los déficits cognitivos, el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos (NIMH) creó la iniciativa MATRICS (*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*), que contaba entre sus objetivos el desarrollo de fármacos pro-cognitivos, así como facilitar la regulación para su comercialización (Buchanan et al., 2005). De esta iniciativa surgió la batería de evaluación cognitiva MATRICS, ya comentada, así como otros instrumentos para los ensayos clínicos, necesarios para cumplir con los requisitos de la FDA para la aprobación de nuevos fármacos. Así pues, para los ensayos clínicos, la FDA requería una medida co-primaria del funcionamiento; es decir, complementaria a la evaluación objetiva de la cognición, que fuera significativa y que permitiera evaluar el cambio a nivel funcional en un ensayo clínico. El panel de expertos de MATRICS consideró que para evaluar la eficacia de un fármaco en esta área no era adecuado evaluar el funcionamiento en la comunidad, ya que éste depende también de otros factores relacionados con el apoyo social, los servicios disponibles en el entorno e incluso las capacidades individuales del paciente. Por lo tanto, se requería esa medida co-primaria, como se ha mencionado previamente. Y en este contexto, se desarrollaron medidas basadas en la entrevista que evaluaban el impacto de las alteraciones cognitivas sobre el funcionamiento en el día a día de los pacientes. Estos instrumentos son fáciles de administrar, y cubren un aspecto del funcionamiento que no se considera en los tests objetivos: cómo afectan las alteraciones cognitivas a las actividades de la vida diaria (Ventura, Cienfuegos, Boxer y Bilder, 2008).

En los protocolos de evaluación de la iniciativa MATRICS se incluyeron dos de estas escalas basadas en la entrevista: la CGI-Cogs (*Clinical Global Impression of Cognition in Schizophrenia*; Ventura et al., 2008) y la SCoRS (*Schizophrenia Cognition Rating Scale*; Keefe et al., 2006b). Ambas medidas mostraron una adecuada fiabilidad para el retest, un efecto práctica muy bajo, y unas correlaciones moderadas con los resultados de los tests objetivos (Green et al., 2008). Posteriormente, de estos dos instrumentos se derivó la CAI (*Cognitive Assessment Interview*) (Ventura et al., 2010; Ventura et al., 2013). La CAI se desarrolló siguiendo el método psicométrico de la teoría de respuesta al ítem, en el que se combinaron

ítems de las dos entrevistas matriz y se utilizaron datos de validación de la MATRICS (Reise et al., 2011; Ventura et al., 2010). Ventura et al. (2013) analizaron las propiedades psicométricas de este instrumento, que demostró tener una buena fiabilidad para el retest, excelente consistencia interna, y una alta correlación ítem-test. La CAI incluye 10 ítems que evalúan 6 de las 7 funciones cognitivas incluidas en la MATRICS: atención/vigilancia, aprendizaje verbal, memoria operativa, velocidad de procesamiento, resolución de problemas y cognición social. Se administra al paciente y a un informante, que debe ser alguien muy cercano al paciente (el cuidador principal, padre/madre, pareja, hijo, etc.). El evaluador valora toda la información obtenida y la integra junto a su criterio para elaborar una tercera puntuación para cada ítem. Los ítems se puntúan de 1 a 7; una puntuación de 1 corresponde a un funcionamiento normal, sin déficits, mientras que una puntuación de 7 se corresponde con el máximo nivel de déficits cognitivos, que pone en riesgo al paciente y/o su entorno. Así, para cada una de las entrevistas, la puntuación mínima sería 10 y la máxima 70. El tiempo de administración es de unos 15 minutos cada una de las entrevistas, aproximadamente 30 minutos en total.

En definitiva, esta escala tiene como ventaja su brevedad y facilidad de aplicación. Se desarrolló con el objetivo de evaluar el cambio en ensayos clínicos de fármacos que actúen sobre la cognición. En el desarrollo de los estudios de investigación que se presentan en esta tesis doctoral, nos planteamos si la CAI puede ser una herramienta para utilizar en la práctica clínica diaria, que nos ofrezca una estimación del funcionamiento cognitivo y su repercusión en la vida diaria del paciente. Precisamente para ello, la generalización de herramientas al ámbito clínico, como la Entrevista de Evaluación Cognitiva (EEC o CAI-Sp), requiere de trabajos que avalen su validez ecológica y su fiabilidad en la evaluación. Para cubrir esta necesidad e investigación se llevaron a cabo los estudios que se presentan en esta tesis doctoral, con los objetivos que se presentan en el apartado siguiente.

## 2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

---

## **2.1. Objetivos generales**

- 2.1.1.** Determinar el perfil de déficits cognitivos de una muestra de pacientes con trastornos del espectro psicótico en relación a un grupo de sujetos control.
- 2.1.2.** Examinar la validez de una herramienta breve basada en una entrevista clínica (CAI-Sp) para valorar el déficit cognitivo en pacientes con trastornos psicóticos.
- 2.1.3.** Explorar si existe una asociación entre el funcionamiento cognitivo de estos pacientes y su nivel de funcionalidad en las áreas personal, familiar, ocupacional y social.
- 2.1.4.** Estudiar qué variables se relacionan más estrechamente con la funcionalidad del paciente.

## **2.2. Objetivos específicos**

### **Objetivos específicos Estudio 1:**

- 2.2.1.** Determinar el valor de la CAI-Sp como herramienta de cribado de alteraciones cognitivas, comparándola con un test objetivo de despistaje cognitivo (SCIP).
- 2.2.2.** Describir las propiedades psicométricas de la CAI-Sp en una muestra de pacientes con psicosis.
- 2.2.3.** Explorar las diferencias en la CAI-Sp entre los pacientes con psicosis afectivas y no afectivas, y su relación con los síntomas clínicos.

### **Objetivos específicos Estudio 2:**

- 2.2.4.** Explorar si existe una asociación entre las alteraciones cognitivas

objetivadas en una evaluación neuropsicológica y el funcionamiento cognitivo evaluado con una entrevista clínica semi-estructurada (CAI-Sp), en pacientes y controles.

- 2.2.5. Determinar la adecuación de la CAI-Sp como instrumento de evaluación de las alteraciones cognitivas en pacientes con trastornos psicóticos de larga evolución y en primeros episodios de psicosis (PEPs).
- 2.2.6. Examinar la relación entre la valoración del funcionamiento cognitivo mediante la entrevista CAI-Sp y el nivel de funcionalidad mediante una escala de valoración de la discapacidad (DAS-S).

### **Objetivos específicos Estudio 3:**

- 2.2.7. Determinar el valor predictivo de variables premórbidas, clínicas y cognitivas en la funcionalidad, evaluada mediante la escala de niveles específicos del funcionamiento (SLOF), de pacientes con trastornos psicóticos.
- 2.2.8. Explorar el efecto de las dimensiones psicopatológicas a lo largo de la enfermedad sobre el funcionamiento psicosocial de pacientes con trastornos psicóticos.

## **2.3. Hipótesis**

### **Hipótesis Estudio 1:**

- 2.3.1. La entrevista CAI-Sp permitirá identificar aquellos pacientes con trastornos psicóticos que presentan alteraciones cognitivas, en comparación al grupo control.
- 2.3.2. Los resultados de la CAI-Sp percibida por el paciente no diferirán significativamente de la puntuación obtenida por el familiar.

**2.3.3.** Los resultados de la CAI-Sp en el grupo de pacientes sin familiar/cuidador disponible correlacionarán significativamente con las puntuaciones del evaluador, de igual forma que las del grupo de pacientes que si disponen de información proporcionada por un familiar/cuidador.

**Hipótesis Estudio 2:**

**2.3.4.** Las alteraciones cognitivas de los pacientes psicóticos evaluadas mediante una evaluación neuropsicológica estandarizada estarán significativamente correlacionadas con las alteraciones en el funcionamiento cognitivo evaluadas mediante la Entrevista de Evaluación Cognitiva (EEC o CAI-Sp).

**2.3.5.** Los pacientes con trastornos psicóticos presentarán alteraciones en el funcionamiento cognitivo valorado con la entrevista CAI-Sp, con repercusión en una o más de las siguientes áreas de la vida diaria: cuidado personal, funcionamiento familiar, funcionamiento ocupacional y funcionamiento social.

**2.3.6.** La entrevista CAI-Sp permitirá identificar aquellos pacientes con mayores alteraciones cognitivas y permitirá predecir un peor funcionamiento psicosocial en pacientes crónicos, aunque no en pacientes con un PEP.

**2.3.7.** Un peor funcionamiento cognitivo según la puntuación de la CAI-Sp del evaluador, tanto por sí mismo como conjuntamente a la presencia de síntomas negativos, serán predictores de un peor funcionamiento psicosocial.

**Hipótesis Estudio 3:**

**2.3.8.** La presencia de síntomas negativos a lo largo de la enfermedad junto a la presencia de alteraciones cognitivas evaluadas en el momento de realización del estudio, serán los mejores predictores de un peor funcionamiento psicosocial en pacientes crónicos.

### 3. METODOLOGÍA

---

### 3.1. Participantes

Los participantes incluidos en los tres estudios que componen esta tesis doctoral provienen de dos muestras de pacientes reclutados en la Unidades de Psiquiatría del Complejo Hospitalario de Navarra y una muestra de controles reclutados entre la Clínica Ubarmin de Egüés (Navarra), la Unidad de Psiquiatría B del Complejo Hospitalario de Navarra y también mediante carteles en la Universidad Pública de Navarra y en Centros de Atención Primaria de la red asistencial de Pamplona. Estas muestras fueron reclutadas entre los años 2008 y 2015.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

➤ Para los **pacientes**:

- Aceptar participar en el estudio y firmar el consentimiento informado.
- Cumplir criterios diagnósticos según el DSM-IV para un trastorno psicótico funcional.
- Edad entre 18 y 50 años (entre 18 y 40 para los pacientes con un PEP).
- Cociente intelectual igual o superior a 70.
- Ausencia de enfermedad neurológica o médica grave.
- El trastorno mental no se explica por enfermedad orgánica o por consumo de tóxicos.

➤ Para los **controles**

- Aceptar participar en el estudio y firmar el consentimiento informado.
- Ausencia de historia de trastorno psiquiátrico mayor y/o en familiares de primer grado.
- Edad entre 18 y 50 años.
- Cociente intelectual igual o superior a 70.
- Ausencia de enfermedad neurológica o médica grave.
- Ausencia de abuso o dependencia de tóxicos.



Las muestras provienen parcialmente de tres proyectos financiados por el Gobierno de Navarra:

❖ “Validación empírica de definiciones alternativas en esquizofrenia. Estudio polidiagnóstico de las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia.” (Proyecto número 55/2007).

❖ “Alteraciones neuromotoras en pacientes con psicosis de inicio reciente, sus hermanos sanos y controles en Navarra: relación con las alteraciones cognitivas, de neuroimagen y del metabolismo del hierro.” (Proyecto número 101/2011).

❖ “El funcionamiento cognitivo y psicosocial en las psicosis, evaluado mediante la entrevista clínica semi-estructurada (*Cognitive Assessment Interview*): Su valor predictivo y estudio de los perfiles genotípicos asociados al déficit cognitivo.” (Proyecto número 87/2014).

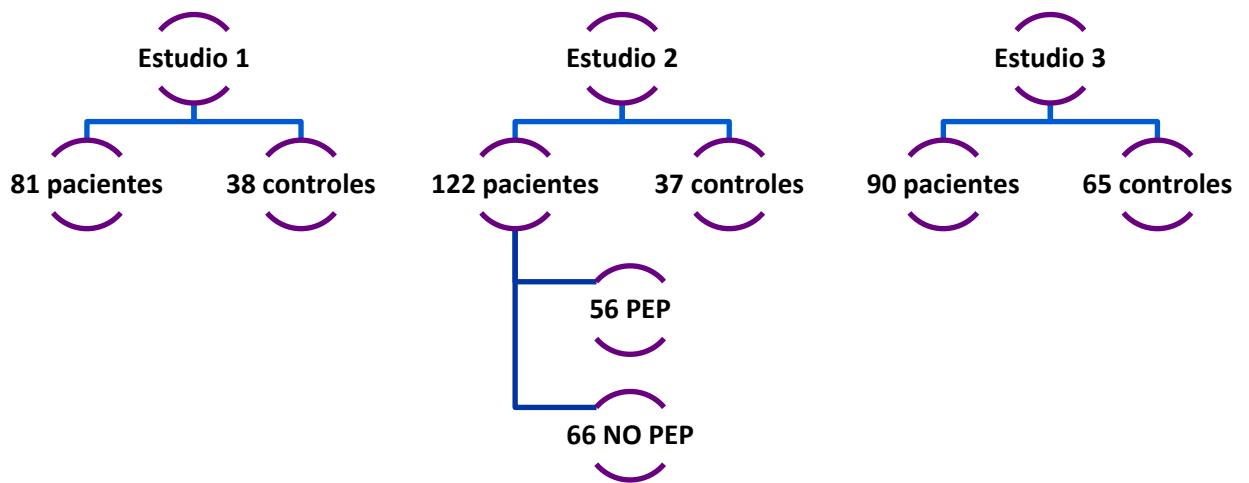
De estos proyectos han derivado, entre otros, los tres artículos que componen esta tesis, a los que me referiré, de aquí en adelante, como Estudio 1, Estudio 2 y Estudio 3:

**Estudio 1:** Sánchez-Torres, A.M., Elosúa, M.R., Lorente-Omeñaca, R., Moreno-Izco, L., Peralta, V., Ventura, J. y Cuesta, M.J. (2016). Using the cognitive assessment interview to screen cognitive impairment in psychosis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 266, 629–637. doi: 10.1007/s00406-016-0700-y.

**Estudio 2:** Sánchez-Torres, A.M., Elosúa, M.R., Lorente-Omeñaca, R., Moreno-Izco, L., Peralta, V. y Cuesta, M.J. (2016). The Cognitive Assessment Interview: A comparative study in first episode and chronic patients with psychosis. *Schizophrenia Research*, 178 (1-3), 80–85. doi: 10.1016/j.schres.2016.08.028.

**Estudio 3:** Sánchez-Torres, A.M., Elosúa, M.R., Lorente-Omeñaca, R., Moreno-Izco, L., Peralta, V. y Cuesta, M.J. (2017). Lifetime psychopathological dimensions, cognitive impairment and functional outcome in psychosis. *Schizophrenia Research*, 179, 30–35. doi: 10.1016/j.schres.2016.10.002.

La muestra total de participantes de la cuál se seleccionaron diferentes submuestras para la realización de los tres estudios, constaba de 136 pacientes y 65 controles. De estos 136 pacientes, 80 habían sufrido más de un episodio, y 56 eran primeros episodios. En los tres estudios las muestras se solapan, tal y como se muestra en el siguiente diagrama:



En los Estudios 1 y 3 no se realizó distinción entre pacientes que hubieran sufrido un episodio o más de uno, ya que la proporción de pacientes con un PEP era pequeña, por lo que se realizaron los análisis a nivel grupal.

Las características sociodemográficas y clínicas de las tres muestras se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características sociodemográficas de las muestras de los tres estudios que conforman la tesis

	Estudio 1		Estudio 2			Estudio 3	
	Pacientes (n=81)	Controles (n=38)	Pacientes No PEP (n=66)	Pacientes PEP (n=56)	Controles (n=37)	Pacientes (n=90)	Controles (n=65)
Edad	34.19 (8.02)	29.50 (9.56)	35.02 (7.4)	26.91 (7.33)	29.73 (9.59)	33.39 (8.27)	30.48 (9.18)
Sexo (hombres/mujeres)	52/29	21/17	41/25	42/14	20/17	59/31	34/31
Años de educación	11.48 (3.25)	13.37 (3.11)	11.24 (3.23)	13.43 (3.21)	13.54 (2.96)	11.53 (3.02)	13.83 (2.99)
CI	96.74 (12.69)	101.95 (8.75)	97.36 (11.47)	96.29 (12.53)	102.73 (7.4)	96.13 (11.89)	104.75 (8.05)
Edad de inicio de la enfermedad	25.15 (8.35)					25.19 (7.94)	
Duración de la enfermedad (años)	10.29 (8.10)		12.7 (7.17) <sup>a</sup>	2.52 (3.46) <sup>b</sup>		9.92 (7.74)	
GAF al alta	62.58 (15.75)		81.73 (15.83)	55.56 (21.11)		62.07 (16.01)	
Dosis media diaria de AP atípicos (equivalente en CPZ)	362.75 (188.26)		379.27 (216.96)	369.28 (290.2)		390.87 (219.57)	
CAI-Sp puntuación total: media±d.t. (rango)							
Entrevista paciente/control	17.17±8.93 (10-44)	10.34±0.63 (10-12)	17.86 (9.13)	14.18 (6.09)	10.3 (0.57)		
Entrevista informante (n=68)	18.47±11.91 (10-59)	-	19.72 (12.99)	15.28 (6.61)	--		
Puntuación evaluador	22.48±12.44 (10-56)	10.26±0.64 (10-13)	23.83 (12.95)	15.55 (6.49)	--		
Diagnósticos							
Esquizofrenia	37		35	18		39	
Trastorno esquizoafectivo	13		13	5		21	
Trastorno bipolar	25		18	20		24	
Depresión con síntomas psicóticos	2			1		2	
Trastorno psicótico agudo	4			12		4	
CASH							
Síndrome positivo	1.98 (1.4)		2.63 (1.4)	2.88 (1.22)		1.96 (1.43)	
Síndrome negativo	1.88 (1.52)		2.2 (1.42)	1.07 (1.13)		1.96 (1.56)	
Síndrome desorganizado	1.36 (1.15)		1.8 (1.18)	2.25 (1.32)		1.47 (1.24)	
Síndrome maniaco	0.84 (1.21)		1.32 (1.73)	1.77 (1.98)		0.82 (1.16)	
Síndrome depresivo	1.53 (1.48)		1.44 (1.65)	1.11 (1.29)		1.56 (1.51)	

CI: cociente intelectual; GAF: *Global Assessment of Functioning* (Escala de Funcionamiento Global); CAI: *Cognitive Assessment Interview*; AP: antipsicóticos; CPZ: clorpromacina; CASH: *Comprehensive Assessment of Symptoms and History*; <sup>a</sup> años; <sup>b</sup> meses

### **3.2. Diseño**

La muestra total proviene de tres estudios financiados, como ya hemos comentado. Estos estudios tienen un diseño transversal y naturalístico. Se incluían todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión ya comentados, que ingresaban en las Unidades de Psiquiatría (A o B) del Complejo Hospitalario de Navarra por un primer episodio psicótico o bien por un episodio psicótico en el contexto de un trastorno psicótico ya instaurado.

Los pacientes eran reclutados por los psiquiatras de la unidad, y eran evaluados según los protocolos de cada estudio una vez que se encontraban estables y próximos al alta, o incluso, si no se había conseguido la estabilización psicopatológica durante el ingreso, se les citaba después del alta. En los tres estudios se realizaba una evaluación clínica, neuropsicológica y de funcionalidad completa, aunque en cada estudio los objetivos e hipótesis fueran distintos. De esta forma, hemos podido contar con un mayor número de participantes para la realización de los estudios que componen esta tesis.

### **3.3. Procedimiento**

En los tres estudios que componen esta tesis, el procedimiento de evaluación fue el mismo. Las evaluaciones clínicas y de funcionalidad fueron realizadas por la Dra. Lucía Moreno. Las psicólogas, Ruth Lorente y Ana M<sup>a</sup> Sánchez, realizamos las evaluaciones neuropsicológicas. De esta forma, asegurábamos la independencia de las valoraciones. Las evaluaciones se realizaron en dos sesiones de aproximadamente 1,5 a 2 horas.

Todos los participantes firmaron el consentimiento informado y los tres estudios fueron aprobados por el Comité de Ética del Complejo Hospitalario de Navarra y de la Universidad Nacional de Educación a Distancia, siguiendo la Declaración de Helsinki.

En la Tabla 2 se muestran los instrumentos y medidas que se aplicaron en cada uno de los estudios.

Tabla 2. Medidas incluidas en cada uno de los estudios que componen esta tesis

	<i>Estudio 1</i>		<i>Estudio 2</i>		<i>Estudio 3</i>	
	Pacientes	Controles	Pacientes	Controles	Pacientes	Controles
<b>ASPECTOS PREMÓRBIDOS</b>						
Escala de ajuste premórbido					✓	
CI premórbido (Vocabulario WAIS-III): Pe X 5 + 50			✓	✓	✓	✓
<b>CLÍNICA</b>						
Entrevista CASH	Curso enfermedad	Sólo cribado	Episodio actual	Sólo cribado	Curso enfermedad	Sólo cribado
Dosis AP	Media/día actual		Media/día actual		Exposición total AP (media/día)	
<b>NEUROCOGNICIÓN</b>						
<b>Estimación CI</b>						
Vocabulario+Semejanzas (WAIS-III)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
<b>Velocidad de procesamiento</b>						
Clave de números			✓	✓	✓	✓
Búsqueda de símbolos (WAIS-III) (P.D.)			✓	✓	✓	✓
Test de Stroop: palabra y palabra-color (P.D.)			✓	✓	✓	✓
Trail Making Test (parte A): tiempo en segundos			✓	✓	✓	✓
<b>Atención/vigilancia</b>						
CPT-IP: respuestas correctas y d' (2, 3 y 4 dígitos)			✓	✓	✓	✓
Dígitos en orden directo (WAIS-III): P.D.			✓	✓	✓	✓
Localización espacial orden directo (WMS-III): P.D.			✓	✓	✓	✓
<b>Memoria Verbal</b>						
TAVEC: recuerdo libre a corto y largo plazo y reconocimiento			✓	✓	✓	✓
<b>Memoria visual</b>						
BVMT-R: P.D.			✓	✓	✓	✓

<b>Memoria operativa</b>					
Dígitos en orden inverso (WAIS-III): P.D.			✓	✓	✓
Localización espacial orden inverso (WMS-III): P.D.			✓	✓	✓
Letras y números (WAIS-III): P.D.			✓	✓	✓
Aritmética (WAIS-III): P.D.			✓	✓	✓
<b>Funciones ejecutivas</b>					
WCST-64-CV: nº categorías, nº errores, nº errores perseverativos y			✓	✓	✓
Test de Hayling: P.D.			✓	✓	✓
Fluencia semántica: nº de animales (1')			✓	✓	✓
Fluencia fonética: nº de palabras que empiecen por "p" (1')			✓	✓	✓
<b>Cognición social</b>					
MSCEIT (tareas de manejo emocional y facilitación emocional): puntuación CI de cada tarea			✓	✓	✓
<b>ESTADO COGNITIVO GENERAL</b>					
SCIP-S: puntuación ítems y total	✓	✓			
<b>NEUROCOGNICIÓN Y FUNCIONALIDAD</b>					
CAI-Sp: puntuación total por entrevista (participante/familiar/evaluador)	✓	Sólo entrevista control	✓	Sólo entrevista control	
<b>FUNCIONALIDAD</b>					
GAF	✓		✓		✓
DAS-S			✓		
SLOF					✓

Pe: puntuación escalar; CI: cociente intelectual; WAIS: Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos; CASH: *Comprehensive Assessment of Symptoms and History*; AP: antipsicóticos; P.D.: Puntuación Directa; WMS: Escala de Memoria de Wechsler; TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; BVMT-R: Test de Memoria Visual Breve Revisado; WCST: Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin; MSCEIT: Test de Inteligencia Emocional de Mayer-Salovey-Caruso; SCIP-S: *Screening del Deterioro Cognitivo en Psiquiatría*; CAI-Sp: Entrevista de Evaluación Cognitiva; GAF: Escala de Funcionamiento Global; DAS-S: Escala de Discapacidad de la OMS abreviada; SLOF: Escala de Niveles Específicos de Funcionamiento.

### **3.4. Instrumentos de medida**

#### **3.4.1. Evaluación clínica**

La entrevista CASH (*Comprehensive Assessment of Symptoms and History*; Andreasen, 1992; Evaluación completa de síntomas e historia en su adaptación al español) fue utilizada para evaluar el estado psicopatológico de los pacientes. De esta entrevista, se extrajeron cinco síndromes: positivo (puntuación media de los ítems: alucinaciones y delirios); desorganización (puntuación media de los ítems: trastornos formales del pensamiento, conducta bizarra, afecto inapropiado e inatención); negativo (puntuación media de los ítems: aplanamiento afectivo, alogia, abulia y anhedonia); manía y depresión.

La CASH nos permite valorar la gravedad de los síntomas en el episodio actual, de 0 (ausente) a 5 (grave), así como la frecuencia de aparición de los síntomas a lo largo de la enfermedad de 0 (ausente) a 5 (continuo), y su máxima gravedad.

En los Estudios 1 y 3 se consideró la sintomatología predominante a lo largo de la enfermedad, basándonos en la frecuencia de aparición y gravedad de cada síntoma. Para el Estudio 2, puesto que había una muestra de primeros episodios, se optó por considerar la presencia de síntomas en el episodio actual.

En el protocolo, se recogieron los tratamientos farmacológicos que estaban recibiendo los pacientes. Además, se calculó la exposición a antipsicóticos a lo largo de la vida, consultando la historia clínica de los pacientes. Las dosis medias diarias actuales y la exposición media total a antipsicóticos se transformó a valores equivalentes en clorpromacina, siguiendo las directrices de Ho, Andreasen, Ziebell, Pierson y Magnotta (2011).

#### **3.4.2. Evaluación neuropsicológica**

Los participantes realizaron una batería de tests neuropsicológicos, representativos de las 7 dimensiones propuestas en la batería MATRICS (Green y Nuechterlein, 2004;

Nuechterlein y Green, 2006): velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, memoria verbal y visual, memoria operativa, funciones ejecutivas y cognición social. Además, evaluamos el CI actual y el CI premórbido.

- ❑ Inteligencia. Se realizó una estimación del CI premórbido utilizando el subtest de Vocabulario de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos (WAIS-III; Wechsler, 1999). El CI actual se estimó utilizando una forma abreviada del WAIS-III, compuesta por los subtests de Vocabulario y Semejanzas (Sattler, 2001).
- ❑ Velocidad de procesamiento. Se utilizaron los subtests de Clave de números y Búsqueda de símbolos del WAIS-III, las partes de Palabra y Palabra-color del test de Stroop (Golden, 2007) y el Trail Making Test (parte A)(Reitan y Wolfson, 1993).
- ❑ Atención/vigilancia. Los tests seleccionados para evaluar vigilancia y atención inmediata fueron el Test de Ejecución Continua-Pares idénticos (CPT; Cornblatt, Risch, Faris, Friedman y Erlenmeyer-Kimling, 1988; Nuechterlein y Green, 2006), y los subtests de Dígitos en orden directo (WAIS-III) y Localización espacial en orden directo de la Escala de Memoria de Wechsler (WMS-III; Wechsler, 2004).
- ❑ Memoria verbal. Se utilizó el Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC; Benedet y Alejandre, 1998).
- ❑ Memoria visual. Para evaluar esta función, se utilizó el test incluido en la batería MATRICS para este fin, el Test Breve de Memoria Visual revisado (BVMT-R; Benedict, 1997).
- ❑ Memoria operativa. Las medidas de memoria operativa seleccionadas fueron los subtests de Dígitos (WAIS-III) y Localización espacial (WMS-III) en orden inverso, así como los subtests de Letras y números y Aritmética también del WAIS-III.
- ❑ Funciones ejecutivas. Se empleó el Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin, en su versión computerizada de 64 tarjetas (WCST-64; Heaton, 1993), el test de Hayling (Burgess y Shallice, 1997) y la fluencia semántica y fonológica (número de nombres de animales y palabras que empiecen por “p” en 1 minuto) del Test Barcelona (Peña-



Casanova, 1990).

- ❑ **Cognición social.** Para evaluar la cognición social se seleccionó el Test de Inteligencia Emocional de Mayer-Salovey-Caruso (Mayer, Salovey y Caruso, 2009). Se incluyeron únicamente las puntuaciones de las dos tareas de la rama de Manejo Emocional, tal y como aparece en la batería MATRICS.

### **3.4.3. *Screening* del Deterioro Cognitivo en Psiquiatría (SCIP-S) (Pino, Guilera, Rojo, Gómez-Benito y Purdon, 2014)**

La SCIP-S es una escala breve de valoración de los déficits cognitivos en población psiquiátrica. Consta de cinco subtests que evalúan memoria operativa, aprendizaje verbal inmediato y diferido, fluencia verbal y velocidad psicomotora. El tiempo de administración aproximado fue de 15 minutos.

### **3.4.4. Entrevista de Evaluación Cognitiva (EEC o CAI-Sp)**

La Entrevista de Evaluación Cognitiva (EEC o CAI-Sp, de sus siglas en inglés) es la traducción de la *Cognitive Assessment Interview* (Ventura et al., 2010; Ventura et al., 2013). Es un instrumento basado en una entrevista para evaluar el impacto de los déficits cognitivos en el funcionamiento diario de los pacientes. Consta de 10 ítems que abarcan 6 de las 7 funciones cognitivas incluidas en la batería MATRICS: memoria operativa, atención/vigilancia, aprendizaje verbal, razonamiento y resolución de problemas, velocidad de procesamiento y cognición social.

La CAI deriva de una entrevista más extensa, la CGI-CogS (Bilder, Ventura y Cienfuegos, 2003). Esta entrevista fue traducida por un miembro de nuestro equipo del inglés, y después se realizó una nueva traducción al inglés por otro miembro. De esta traducción de la CGI-Cogs se extrajeron los ítems para la versión en español de la CAI-Sp. La versión final de la CAI-Sp fue aprobada por los autores originales.

La CAI se puntúa en base a una entrevista con el paciente y con un familiar o

cuidador principal. De estas entrevistas, además, se extrae una tercera puntuación que consiste en el criterio del evaluador según la información que ha obtenido en las entrevistas. En los Estudios 1 y 2 de esta tesis, la CAI se administró, aparte de a los pacientes, a: la madre (n=93), el padre (n=3), la pareja (n=6), un hermano (n=3), una hija (n=1) y una tía (n=1). En el Estudio 1, no hubo un informante disponible en 13 casos, mientras que en el Estudio 2 no lo hubo en 15 casos (3 en el grupo PEP y 12 en el grupo No PEP). En estos casos, la puntuación del evaluador se basó en la información aportada por el paciente y en la información disponible en la historia clínica. En el caso de los controles, únicamente se utilizaron las puntuaciones de la entrevista con el propio control, dado que no había disponibilidad de un familiar o allegado para realizar la entrevista.

El tiempo de administración fue aproximadamente de 30 minutos (15 para cada entrevista). Los ítems de la CAI-Sp se puntúan de 1 a 7, indicando mayores puntuaciones un peor funcionamiento cognitivo.

#### **3.4.5. Evaluación de la funcionalidad**

Se utilizaron dos escalas distintas para evaluar la funcionalidad en los Estudios 2 y 3. En el Estudio 2, se utilizó la Escala de Discapacidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) abreviada (Janca et al., 1996), mientras que en el Estudio 3 se utilizó la Escala de Niveles Específicos de Funcionamiento (Schneider y Struening, 1983). Además, todos los pacientes fueron evaluados con la Escala de Funcionamiento Global (GAF; APA, 2001).

- ❑ Escala de Discapacidad de la OMS abreviada (*Short Disability Assessment Schedule, DAS-S*; Janca et al., 1996). La DAS-S es una entrevista semi-estructurada derivada de la DAS. Está validada en español con pacientes con esquizofrenia (Mas-Expósito et al., 2012). En nuestro estudio, fue realizada por el psiquiatra, que se basó en toda la información proporcionada por el paciente y su familiar o cuidador principal, y también la información disponible a través de la historia clínica. Esta versión consta de cuatro ítems, que se puntúan de 0 (ninguna discapacidad) a 5 (máxima discapacidad): cuidado personal, funcionamiento ocupacional, funcionamiento familiar y funcionamiento social. También se calculó una puntuación global, en un

rango entre 0 y 20. Considerando los objetivos del Estudio 2, se delimitó el funcionamiento predominante del paciente en estas áreas durante el último mes.

- ❑ Escala de Niveles Específicos de Funcionamiento (*Specific Levels of Functioning, SLOF*; Schneider y Struening, 1983). Es una escala de valoración del funcionamiento que realiza el evaluador basándose en su conocimiento del paciente y en todas las fuentes de información disponibles. Incluye seis áreas: funcionamiento físico, cuidado personal, relaciones interpersonales, aceptabilidad social, actividades comunitarias y habilidades laborales. En el Estudio 3, únicamente utilizamos las puntuaciones relativas a las relaciones interpersonales, actividades comunitarias y habilidades laborales. Además, calculamos una puntuación total para estas tres áreas. En esta escala, puntuaciones más altas indican mejor funcionamiento. Se consideró como ventana temporal el funcionamiento predominante durante el último año, previo al episodio actual.
- ❑ Escala de Evaluación de la Actividad Global o Escala de Funcionamiento Global (GAF; APA, 2001). Esta escala evalúa el funcionamiento global en una escala de 1 a 100 dividida en rangos de 10 puntos, desde un deterioro severo (1) a un funcionamiento superior (100). Se considera para su puntuación la actividad psicológica, social y laboral a lo largo de un *continuum* de salud y enfermedad. Se evalúa el funcionamiento psicosocial ligado a la repercusión del estado psicopatológico del paciente.

#### **3.4.6. Evaluación del ajuste premórbido**

En el Estudio 3 se incluyó también la evaluación del ajuste premórbido. Para ello, se utilizó la Escala de Ajuste Social Premórbido (*Premorbid Social Adjustment Scale*; Foerster, Lewis, Owen y Murray, 1991), derivada de la Escala de Ajuste Premórbido (PAS; Cannon-Spoor, Potkin y Wyatt, 1982). Esta escala incluye cinco ítems: socialización e introversión, relaciones con iguales, rendimiento escolar, adaptación escolar y actividades e intereses. Cada ítem se puntúa de 1 (ajuste normal, sin dificultades) a 7 (aislamiento, ajuste disfuncional) para dos períodos vitales: la niñez (de los 5 a los 11 años) y la adolescencia

temprana (de los 12 a los 16 años). Esta escala se aplicó únicamente cuando había un familiar cercano (preferiblemente la madre) disponible (n=82, 91% de los casos).

### **3.5. Análisis estadísticos**

El programa estadístico que se utilizó para realizar los análisis de esta tesis fue el IBM SPSS, en su versión 20 (IBM Corp., 2011).

En los tres estudios, las características sociodemográficas de los pacientes y controles se compararon mediante pruebas *t* de Student (variables cuantitativas) y Chi-cuadrado (variables cualitativas).

A continuación se detallan los análisis estadísticos específicos de cada estudio.

#### **3.5.1. Estudio 1**

Sánchez-Torres, A.M., Elosúa, M.R., Lorente-Omeñaca, R., Moreno-Izco, L., Peralta, V., Ventura, J. y Cuesta, M.J. (2016). Using the cognitive assessment interview to screen cognitive impairment in psychosis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 266, 629–637. doi: 10.1007/s00406-016-0700-y.

En este estudio, nuestro objetivo principal fue explorar las posibilidades de la CAI-Sp como instrumento de cribado de alteraciones cognitivas. Además, exploramos sus propiedades psicométricas, su relación con variables clínicas y su comportamiento en función del diagnóstico (psicosis afectivas y no afectivas).

En primer lugar, se analizaron las propiedades psicométricas de la CAI-Sp. Se realizaron correlaciones de Pearson para explorar la correlación de cada ítem con la escala y de las puntuaciones totales de cada una de las entrevistas entre sí (paciente, cuidador y evaluador), en el grupo de pacientes. La consistencia interna de la escala se analizó

mediante la prueba  $\alpha$  de Cronbach, para las tres entrevistas.

En segundo lugar, se compararon los rendimientos entre pacientes y controles en la SCIP-S mediante análisis de la varianza univariados, incluyendo como covariables las características sociodemográficas en las que diferían significativamente pacientes y controles.

En tercer lugar, se realizaron correlaciones de Pearson para analizar la relación entre los síntomas, el rendimiento cognitivo objetivo (SCIP-S) y el funcionamiento cognitivo según la CAI-Sp.

En cuarto lugar, se realizaron análisis de regresión logística binaria para determinar si las puntuaciones obtenidas en la CAI-Sp predecían las puntuaciones de la SCIP-S. Se utilizaron las puntuaciones del grupo control para establecer un punto de corte y dividir al grupo de pacientes en dos: grupos con déficits cognitivos y sin déficits cognitivos. El punto de corte, una vez transformadas las puntuaciones de los pacientes a puntuaciones z, se estableció en -1.

Finalmente, se utilizó de nuevo el análisis de la varianza para explorar las diferencias en la CAI-Sp entre los diferentes grupos diagnósticos que componían la muestra: trastornos del espectro de la esquizofrenia, psicosis afectivas y otras psicosis.

### **3.5.2. Estudio 2**

Sánchez-Torres, A.M., Elosúa, M.R., Lorente-Omeñaca, R., Moreno-Izco, L., Peralta, V. y Cuesta, M.J. (2016). The Cognitive Assessment Interview: A comparative study in first episode and chronic patients with psychosis. *Schizophrenia Research*, 178(1-3), 80–85. doi:10.1016/j.schres.2016.08.028.

El objetivo de este estudio fue examinar si la entrevista CAI-Sp es un instrumento adecuado para evaluar el rendimiento cognitivo en pacientes con trastornos psicóticos (pacientes con un PEP y pacientes con más de un episodio). Además, se pretendía explorar

la relación de la CAI-Sp con una escala de funcionamiento psicosocial.

Para ello, se realizó una evaluación neuropsicológica completa, a dos grupos de pacientes (PEP y no-PEP) y a un grupo control. Con los datos del grupo control, se estandarizaron todas las variables cognitivas a puntuaciones *z*. Estas puntuaciones *z* se promediaron para calcular una única puntuación para cada función cognitiva: velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, memoria verbal, memoria visual (en este caso no se realizó el promedio, al ser una única variable), memoria operativa, funciones ejecutivas y cognición social. Se aplicó el test  $\alpha$  de Cronbach para evaluar la consistencia de estas puntuaciones, y el test de Fisher-Bonett para valorar las diferencias en el  $\alpha$  de Cronbach de los índices de las funciones cognitivas entre los grupos. Con el promedio de los 7 índices de las funciones cognitivas se calculó, además, un Índice Cognitivo Global (ICG).

Se exploró la normalidad de las variables y, finalmente, se utilizaron pruebas no paramétricas (correlaciones de Spearman) para explorar la relación entre la CAI-Sp, la escala de funcionalidad (DAS-S), las funciones cognitivas y los síndromes clínicos. También se realizaron correlaciones parciales para explorar la relación entre la CAI-Sp y los índices de las funciones cognitivas, controlando el efecto de los síndromes clínicos.

Finalmente, se realizaron análisis de regresión jerárquica para examinar que proporción de la varianza del funcionamiento psicosocial era explicada por las variables clínicas y cognitivas.

### **3.5.3. Estudio 3**

Sánchez-Torres, A.M., Elosúa, M.R., Lorente-Omeñaca, R., Moreno-Izco, L., Peralta, V. y Cuesta, M.J. (2017). Lifetime psychopathological dimensions, cognitive impairment and functional outcome in psychosis. *Schizophrenia Research*, 179, 30–35. doi: 10.1016/j.schres.2016.10.002.

El objetivo principal de este estudio fue determinar qué variables explicaban mejor el funcionamiento psicosocial en un grupo de pacientes con trastornos psicóticos. O lo que es lo mismo, determinar el porcentaje de varianza del funcionamiento psicosocial que

explican una serie de variables premórbidas, clínicas y de funcionamiento cognitivo.

Para abordar este objetivo, se utilizó el análisis de regresión jerárquica. Previamente, se realizaron correlaciones de Pearson de manera exploratoria, para seleccionar qué variables serían incluidas en los análisis de regresión. Únicamente se incluyeron aquellas variables que correlacionaron significativamente ( $p < 0.05$ ) con la escala de funcionamiento psicosocial.

Las variables cognitivas, de igual forma que en el Estudio 2, se estandarizaron previamente utilizando los resultados del grupo control, transformándolas en puntuaciones  $z$ . Estas puntuaciones  $z$  se promediaron para cada una de las funciones cognitivas (excepto la memoria visual, que sólo contaba con una variable), obteniendo un índice para cada función. La consistencia interna de estos índices se calculó también con el  $\alpha$  de Cronbach.

De manera adicional, nos propusimos analizar el efecto acumulativo de la presencia de síntomas negativos y alteraciones cognitivas sobre la funcionalidad. Para ello, dividimos la muestra en cuatro grupos, en función de la presencia/ausencia de síntomas negativos y alteraciones cognitivas. El punto de corte para los síntomas negativos fue una puntuación de 2 en el síndrome negativo de la CASH (que implica presencia “leve aunque claramente presente” de alguno de los síntomas que forman el síndrome negativo). Para la cognición, consideramos una puntuación  $z \leq -1$ , que corresponde a una desviación típica por debajo de la media de los controles. Una vez delimitados los grupos, realizamos un análisis de la varianza multivariado, incluyendo como variables dependientes las puntuaciones de la escala de funcionalidad (SLOF).

## 4. RESULTADOS

---



## 4.1. ESTUDIO 1

### **Using the cognitive assessment interview to screen cognitive impairment in psychosis**

Ana M. Sánchez-Torres<sup>1,2,3</sup>, María Rosa Elosúa<sup>3</sup>, Ruth Lorente-Omeñaca<sup>1,2</sup>, Lucía Moreno-Izco<sup>1,2</sup>, Victor Peralta<sup>1,2</sup>, Joseph Ventura<sup>4</sup>, Manuel J. Cuesta<sup>1,2</sup>

Publicado en:

**European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience  
(2016) 266:629–637  
DOI: 10.1007/s00406-016-0700-y**

<sup>1</sup> Servicio de Psiquiatría, Complejo Hospitalario de Navarra, c/Irunlarrea 4, 31008 Pamplona, España.

<sup>2</sup> IdiSNA, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, c/Irunlarrea 4, 31008 Pamplona, España.

<sup>3</sup> Departamento de Psicología Básica I, Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED), Madrid, España.

<sup>4</sup> UCLA Department of Psychiatry, Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, Los Angeles, CA, USA.

### **Resumen en español:**

Las alteraciones cognitivas en las psicosis están estrechamente relacionadas con el pronóstico funcional, por lo que la investigación en trastornos psicóticos está centrando sus esfuerzos en tratamientos que mejoren la cognición. Los nuevos tratamientos no sólo tienen que demostrar una mejoría en los tests neuropsicológicos, sino también en medidas co-primarias de cognición. La Entrevista de Evaluación Cognitiva (CAI) es una medida de cognición basada en la entrevista que evalúa el impacto de las alteraciones cognitivas en la vida diaria de los pacientes. La información obtenida de los pacientes y sus familiares se integran en la puntuación del evaluador. Este estudio examina la validez de la CAI (adaptada al español como CAI-Sp) como un instrumento de detección de déficits cognitivos, comparado con un test objetivo de evaluación cognitiva. Se exploran también las propiedades psicométricas de la CAI-Sp y su asociación con las dimensiones clínicas. Ochenta y un pacientes con un trastorno psicótico y 38 controles sanos fueron evaluados mediante la CAI-Sp y la escala de *Screening* para el déficit cognitivo en Psiquiatría (SCIP-S). Los pacientes también se sometieron a una evaluación clínica.

Un peor funcionamiento cognitivo evaluado con la CAI-Sp se asoció a una mayor gravedad de la enfermedad, en especial a los síndromes positivo, negativo y desorganizado. La regresión logística binaria mostró que la CAI-Sp era capaz de detectar la presencia de déficits cognitivos en pacientes, considerando la información procedente del paciente y el familiar/cuidador y las puntuaciones del evaluador. La CAI-Sp resultó ser una escala válida y fiable para evaluar el funcionamiento cognitivo en el contexto de su impacto en la vida diaria de los pacientes. Debido a su breve y sencilla aplicación, la CAI-Sp podría ser útil en la práctica clínica, aunque nunca un sustituto de la evaluación cognitiva objetiva.

# Using the cognitive assessment interview to screen cognitive impairment in psychosis

Ana M. Sánchez-Torres<sup>1,2,3</sup> · María Rosa Elosúa<sup>3</sup> · Ruth Lorente-Omeñaca<sup>1,2</sup> ·  
Lucía Moreno-Izco<sup>1,2</sup> · Victor Peralta<sup>1,2</sup> · Joseph Ventura<sup>4</sup> · Manuel J. Cuesta<sup>1,2</sup>

Received: 21 January 2016 / Accepted: 23 May 2016 / Published online: 6 June 2016  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

**Abstract** Cognitive impairment in psychosis is closely related to functional outcome, so research into psychotic disorders is focusing most effort on treatments for improving cognition. New treatments must show not only an improvement on neuropsychological tests but also in co-primary measures of cognition. The cognitive assessment interview (CAI) is an interview-based measure of cognition which assesses the impact of cognitive deficits in patients' daily lives. Information obtained from patients and their relatives is integrated into a rater composite score. This study examines the validity of the CAI (adapted to Spanish, CAI-Sp) as a screening instrument for cognitive impairment, compared to an objective test of cognitive functioning. The psychometric properties of the CAI-Sp and its association with clinical dimensions are also explored. Eighty-one patients with a psychotic disorder and 38 healthy controls were assessed using the CAI-Sp and the screen for cognitive impairment in psychiatry (SCIP-S). Patients also underwent a clinical assessment.

Poorer cognitive functioning as assessed with the CAI-Sp was associated to illness severity, specifically positive, negative and disorganised syndromes. Binary logistic regression showed that the CAI-Sp was able to detect cognitive impairment in patients, when considering CAI-Sp patient and informant information and CAI-Sp rater scores. The CAI-Sp was found to be a valid and reliable scale to assess cognitive functioning in the context of its impact on daily living. Given its ease and speed of application, the CAI-Sp could prove useful in clinical practice, though not a substitute of objective cognitive testing.

**Keywords** Psychosis · Cognition · Cognitive assessment interview · Functional outcome · Schizophrenia · Symptoms

## Introduction

The World Health Organization [39] identifies schizophrenia as the ninth leading global cause of disability. In Europe, psychotic disorders accounted for 12 % of the overall mental and neurological disorder costs in 2010, including direct health care and non-medical cost, and indirect cost [23]. Recent research into psychotic disorders has focused not only on treatments for symptom management but also on improving real-world outcomes. An increasing number of studies examine factors that determine functional outcome in schizophrenia and psychotic disorders. Evidence suggests global cognitive performance is related to performance across multiple real-world domains [4, 18, 20]. However, the debate remains open about relationships between specific cognitive deficits and functional domains [3, 7, 8, 33].

**Electronic supplementary material** The online version of this article (doi:10.1007/s00406-016-0700-y) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Manuel J. Cuesta  
mcuestaz@cfnavarra.es

<sup>1</sup> Department of Psychiatry, Complejo Hospitalario de Navarra, c/Irunlarrea 4, 31008 Pamplona, Spain

<sup>2</sup> IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, c/Irunlarrea 4, 31008 Pamplona, Spain

<sup>3</sup> Department of Basic Psychology I, Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED), Madrid, Spain

<sup>4</sup> UCLA Department of Psychiatry, Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, Los Angeles, CA, USA

Interest in new treatments for cognitive and functional impairment in schizophrenia has led the US Food and Drug Administration (FDA) to require additional measures in neuropsychological testing able to provide information about the impact of new treatments in patients' real-world outcomes. Any new drug intended to improve cognition in schizophrenia is required to show improvement in two complementary aspects of treatment response, namely in cognitive performance and on a functionally meaningful scale of measurement in clinical trials [5]. These requirements have led to the design of interview-based measures of cognition which assess the impact of cognitive deficits in the daily functioning of patients. These instruments are easy to administer and bridge the gap between the objective testing performance and its real impact on patients' lives [35]. The cognitive assessment interview (CAI) is one such instrument [36]. The CAI derives from two earlier interview-based instruments, the Clinical Global Impression of Cognition in Schizophrenia (CGI-CogS) [35] and the Schizophrenia Cognition Rating Scale (SCoRS) [17]. Both earlier instruments were included in the assessment protocols of the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) initiative [10–12]. The CAI was developed using psychometric methods such as item response theory, combining the items of the SCoRS and the CGI-CogS and using MATRICS validation data [29, 36]. The CAI displays good psychometric properties, excellent internal consistency and test–retest reliability, and high item-to-scale correlations [37]. Hence, it is a shortened version of its parent instruments and comparable to them due to its psychometric properties.

Our study assesses the value of the CAI as a screening instrument of cognitive impairment. We also explore differences in the CAI between affective and non-affective patients, its relationship with the clinical dimensions of psychosis (positive, negative, disorganised, manic and depressive), and, in addition, we report on the psychometric properties of the CAI in a sample of patients with psychosis.

## Methods

### Participants

Eighty-one patients with a DSM-IV [2] psychotic disorder diagnosis were recruited from consecutive admissions, due to psychotic exacerbations, to the Psychiatric Department of the Complejo Hospitalario de Navarra in Pamplona, Spain. Thirty-eight healthy control volunteers were also included. All participants were aged 18–50 years, with no history of head trauma or drug dependence (excepting tobacco) and an IQ over 70. For controls, the absence of

personal history of major psychiatric illness (or any first-degree relatives with similar) was also stipulated. The healthy control group was mainly recruited in a hospital located outside of Pamplona, in the trauma and neurological rehabilitation department. Some of the controls were staff and relatives of patients. We also recruited controls through fliers in health care centres of Pamplona, at the university and word-of-mouth. Controls received a compensation of 50 euros for their participation.

All participants signed an informed consent, and the study was approved by the local ethics committee.

### Procedures

Two evaluators carried out assessments to assure independence. A psychiatrist (LM) collected clinical and functional data, and neurocognitive assessments were conducted by a neuropsychologist (AMS and RL). All assessments took place when patients were psychopathologically stable and were about to be discharged, as part of a more extensive study of cognition.

### Measures

#### *Clinical assessments*

For this study, we considered the predominant symptoms over the course of the illness. The comprehensive assessment of symptoms and history (CASH) [1] interview was employed to collect demographic and clinical data. Five psychopathological syndromes were obtained from the CASH: positive (mean rating of delusions and hallucinations), disorganisation (mean rating of formal thought disorder, bizarre behaviour, inappropriate affect and inattention), negative (mean rating of affective flattening, avolition and anhedonia) and affective (mania and depression) dimensions. Antipsychotic daily doses were transformed to chlorpromazine equivalents [15]. Controls were also screened with the CASH interview.

#### *Cognitive assessment interview*

The cognitive assessment interview (CAI) [36] is an interview-based instrument to assess the impact of cognitive deficits in everyday functioning. It includes 10 items which assess 6 of the 7 cognitive domains included in the MATRICS battery [22]: working memory, attention and vigilance, verbal learning, reasoning and problem solving, speed of processing and social cognition. The CAI was administered separately to the patient and a close relative: mother ( $n = 60$ ), father ( $n = 2$ ), wife ( $n = 4$ ), sibling ( $n = 1$ ), daughter ( $n = 1$ ). In most cases, there was more than one informant. Time

of administration was approximately 15 min per interview, 30 min total. Two independent scores (patient and informant) were obtained, integrated by the clinician into a composite rater score. Thirteen patients did not have an informant, so informant scores were obtained for 68 patients. For controls, only the controls' interview was considered, as we did not administer the CAI to an informant and we did not have other sources of information to contrast the data. The items were rated on a 7-point Likert-type scale, where higher scores reflect worse cognitive functioning. Hence, the range of possible total scores is from 10 to 70. We used a Spanish adaptation, based on the translated CGI-CogS [35]. The CGI-CogS was translated into Spanish by a neuropsychologist who was fluent in English. Then, the Spanish version was back-translated into English by a psychiatrist also fluent in this language. From the final version, we extracted the CAI items, from now on referred as the CAI-Sp. The CAI-Sp was approved by the original authors. The CAI has demonstrated adaptability to other countries, including Spain [9, 34].

#### *Screen for cognitive impairment in psychiatry*

The screen for cognitive impairment in psychiatry (SCIP) [28] is a brief tool to quantify cognitive impairment in patients with a psychiatric disorder. The SCIP's five subtests assess working memory, immediate and delayed verbal learning, verbal fluency and psychomotor speed. We used the Spanish version (SCIP-S) [27], which has demonstrated good psychometric properties in a normative sample [27], as well as in samples of patients with schizophrenia [25, 26], bipolar disorder [16] and unipolar depression [24].

#### *IQ assessment*

We estimated current IQ using two subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III) [38]: vocabulary and similarities, following the guidelines of Sattler [31]. We assessed IQ at the beginning of the evaluation, to exclude those patients showing an IQ under 70.

#### **Data analysis**

The demographic characteristics of patients and controls were compared using *t* tests and Chi-squared tests. We used Pearson correlations and Cronbach's alpha to explore the Spanish Version CAI's psychometric properties. Pearson correlations were performed to explore item-to-scale correlations, and also the association between total CAI-Sp patient, CAI-Sp informant and CAI-Sp rater scores, in the group of patients. With Cronbach's alpha we examined

the internal consistency of the CAI-Sp for the 3 measures: patient, informant and rater.

Univariate ANOVAs were used to compare cognitive performance between patients and controls in the SCIP-S. Demographic characteristics significantly different between groups were included as covariates.

Pearson correlations were applied to ascertain the association between clinical syndromes (SANS and SAPS from the CASH), objective cognitive performance (SCIP-S) and interview-based cognitive impairment based on CAI-Sp patient, CAI-Sp informant and CAI-Sp rater scores.

Binary logistic regressions were used to determine whether impairments assessed using the CAI-Sp predicted cognitive impairment in the SCIP-S. To do this, first we dichotomised the SCIP-S total scores (impaired and not impaired, in comparison to the control group).

ANOVAs were applied to explore the differences in the CAI-Sp between diagnostic groups: schizophrenia spectrum disorders, affective psychosis and other psychosis.

## **Results**

### **Demographic and clinical characteristics of the participants**

Table 1 shows the demographic and clinical characteristics of patients and controls. Eighty-one patients and 38 controls completed both the CAI-Sp and the SCIP-S. Patients and controls differed significantly in age, years of education and IQ. Gender distribution was similar in both groups.

### **CAI-Sp psychometric properties**

Means and standard deviations for the sum of the 10 CAI-Sp items are shown in Table 1. Patients showed significant higher scores in comparison to controls in CAI-Sp patient/control scores. The skewness and kurtosis in the patient group were, respectively, 1.48 (0.27) and 1.54 (0.53) for the patients' interview, 1.95 (0.29) and 3.29 (0.57) for the informants' interview and 0.9 (0.27) and -0.25 (0.53) for the raters' score. The skewness and kurtosis in the control group were, respectively, 1.63 (0.38) and 1.75 (0.75) for the controls' interview.

Good internal consistency was found for the CAI-Sp patient, informant and rater scores in patients (Cronbach's alpha 0.87, 0.94 and 0.95). Some control scores were constant (scores of 1) and therefore not calculated.

We also calculated a total score for the CAI-Sp, using the sum of patient, informant and rater total scores. Total scores were only calculated for the 68 patients who had an informant to complete the interview. CAI-Sp total score correlated strongly with CAI-Sp rater items (from 0.66 to

**Table 1** Sociodemographic and clinical characteristics of the sample

	Patients ( <i>n</i> = 81)	Controls ( <i>n</i> = 38)	Student's <i>t</i> or Chi-squared
Age	34.19 (8.02)	29.50 (9.56)	<i>t</i> = 2.79; <i>p</i> = 0.006*
Gender (%male/female)	64/36	55/45	$\chi^2 = 0.87$ ; <i>p</i> = 0.35
Years of education	11.48 (3.25)	13.37 (3.11)	<i>t</i> = -3; <i>p</i> = 0.003*
IQ	96.74 (12.69)	101.95 (8.75)	<i>t</i> = -2.6; <i>p</i> = 0.011*
Age at illness onset	25.15 (8.35)		
Years since illness onset	10.29 (8.10)		
GAF at discharge	62.58 (15.75)		
Atypical AP mean daily doses (CPZ equivalents)	362.75 (188.26)		
CAI-Sp item scores: mean $\pm$ SD (range)			
Patient/control interview	1.72 $\pm$ 0.89 (1–4.4)	1.03 $\pm$ 0.06 (1–1.2)	
Informant interview ( <i>n</i> = 68)	1.87 $\pm$ 1.17 (1–5.9)	–	
Rater interview	2.25 $\pm$ 1.24 (1–5.6)	–	<i>t</i> = 6.85; <i>p</i> < 0.001*
CAI-Sp total scores: mean $\pm$ SD (range)			
Patient/control interview	17.17 $\pm$ 8.93 (10–44)	10.34 $\pm$ 0.63 (10–12)	
Informant interview ( <i>n</i> = 68)	18.47 $\pm$ 11.91 (10–59)	–	
Rater interview	22.48 $\pm$ 12.44 (10–56)	–	
Diagnoses			
Schizophrenia	37		
Schizoaffective disorder	13		
Bipolar disorder	25		
Depression with psychotic symptoms	2		
Acute psychotic disorder	4		
CASH clinical ratings			
Positive syndrome	1.98 (1.4)		
Negative syndrome	1.88 (1.52)		
Disorganised syndrome	1.36 (1.15)		
Manic syndrome	0.84 (1.21)		
Depressive syndrome	1.53 (1.48)		

Means and standard deviations

IQ intelligence quotient, GAF global assessment of functioning, CAI cognitive assessment interview, AP antipsychotics, CPZ chlorpromazine, CASH comprehensive assessment of symptoms and history

\* *p* < 0.05

0.86) and also with patient (0.89), informant (0.93) and rater total scores (0.96).

Ratings based on patients' and informants' interviews were strongly correlated with rater scores. Correlations of patient and informant scores were slightly lower, but also strongly and significantly correlated (Table 2). Correlations in the group of patients with an informant present (*n* = 68) were higher than those in the group of patients who did not (*n* = 13) (*r* = 0.81 and *r* = 0.69, respectively). Although correlations were higher when raters disposed of an informant to complete their ratings, our results suggested that the information provided by the patient alone was enough for the clinician to obtain reliable ratings.

**Table 2** Pearson correlations between patient, informant and rater CAI scores in the patients' group

	CAI-Sp patient ( <i>n</i> = 81)	CAI-Sp informant ( <i>n</i> = 68)	CAI-Sp rater ( <i>n</i> = 81)
CAI-Sp patient ( <i>n</i> = 81)	1	0.71**	0.78**
CAI-Sp informant ( <i>n</i> = 69)		1	0.86**
CAI-Sp rater ( <i>n</i> = 81)			1

\*\* *p* < 0.01

**Table 3** Pearson correlations between CAI-Sp and SCIP-S scores, for patients and controls

	CAI-Sp participant		CAI-Sp informant	CAI-Sp rater
	Patient	Control	Patient	Patient
SCIP-S1 immediate verbal memory total recall	-0.29**	-0.25	-0.30*	-0.48**
SCIP-S2 working memory total repetition	-0.32**	0.03	-0.35**	-0.44**
SCIP-S3 phonological fluency	-0.23*	-0.28	-0.22	-0.34**
SCIP-S4 delayed verbal memory total recall	-0.11	-0.21	-0.14	-0.31**
SCIP-S5 visuomotor speed	-0.18	-0.34	-0.09	-0.29*
SCIP-S total score	-0.34**	-0.32	-0.33**	-0.54**

\*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ **Table 4** Means and standard deviations of the SCIP-S in patients and controls

	Patients ( $n = 81$ )	Controls ( $n = 38$ )	ANOVA $F(p)$	ANCOVA <sup>a</sup> $F(p)$
SCIP-S1 immediate verbal memory total recall	19 (4.82)	22.76 (3.6)	18.36 ( $p < 0.001$ )*	7.65 ( $p = 0.007$ )*
SCIP-S2 working memory total repetition	16.33 (4.27)	19.55 (2.76)	18.01 ( $p < 0.001$ )*	10.28 ( $p = 0.002$ )*
SCIP-S3 phonological fluency	15.78 (5.74)	18.55 (4.87)	6.63 ( $p = 0.011$ )*	3.56 ( $p = 0.062$ )
SCIP-S4 delayed verbal memory total recall	5.1 (2.57)	7.24 (1.84)	21.15 ( $p < 0.001$ )*	10.64 ( $p = 0.001$ )*
SCIP-S5 visuomotor speed	7.64 (2.59)	12.11 (2.43)	80.15 ( $p < 0.001$ )*	56.83 ( $p < 0.001$ )*
SCIP-S total score	63.85 (14.12)	80.21 (10.69)	40.13 ( $p < 0.001$ )*	25.56 ( $p < 0.001$ )*

Results of the ANOVAs and the ANCOVAs including age and years of education as covariates

\*  $p < 0.05$ <sup>a</sup> Including age and years of education as covariates

## CAI-Sp and SCIP-S

To assess the validity of the CAI-Sp as a cognitive measure, we calculated its association with the SCIP-S, an objective measure of cognition. In the patients' group, CAI-Sp patient scores correlated significantly with total scores of the SCIP-S and immediate verbal memory, working memory and phonological fluency subtests. CAI-Sp informant scores significantly correlated with total score of the SCIP-S and immediate verbal memory and working memory subtests. All the correlations between CAI-Sp rater scores and SCIP-S subtests were significant, but low to moderate. In controls, the CAI-Sp scores did not correlate with the SCIP-S (Table 3).

To examine patient and control differences in the SCIP-S, we performed ANOVAs and ANCOVAs, including age and years of education as covariates. Table 4 shows that patients underperformed with respect to controls in all the SCIP-S subtests. These differences remained significant after controlling for the covariates, except for the phonological fluency subtest.

We also wanted to ascertain whether CAI-Sp scores may correctly predict whether patients would show cognitive impairment in the SCIP-S. Thus, we transformed SCIP-S total scores into  $z$  scores using the controls' means and standard deviations. The cut-score obtained by this method was consistent with the one used in the previous work (total SCIP scores  $< 70$ ) [16, 30]. Then we dichotomised the SCIP-S  $z$  scores ( $z$  scores under  $-1$  were considered as "impaired"). CAI-Sp

total scores (patient, informant and rater) were included as continuous variables. We chose not to convert CAI-Sp scores to  $z$  scores because of the floor effect that we observed in the controls' scores in the CAI-Sp, which, on the other hand, was expected. In the case of the SCIP-S, the groups were not equally distributed: 52 patients showed  $z$  scores under  $-1$ , and 29 patients scored over  $-1$ . We scored 0 = no impairment (SCIP-S  $> -1$ ) and 1 = impairment (SCIP-S  $\leq -1$ ).

Next, we performed binary logistic regressions, including patients' SCIP-S scores as the dependent variables and CAI-Sp scores as the independent variables. Results showed that higher scores in the CAI-Sp patient, CAI-Sp informant and CAI-Sp rater total scores increased significantly the risk of showing cognitive impairment in the SCIP-S (OR 1.08; 95 % CI 1.01–1.16;  $p = 0.030$ ; OR 1.1; 95 % CI 1.01–1.19;  $p = 0.026$  and OR 1.11; 95 % CI 1.04–1.18;  $p = 0.001$ , respectively).

## CAI-Sp, SCIP-S and clinical syndromes

Correlations of the CAI-Sp scores with clinical syndromes (positive, negative, disorganised, manic and depressive) were strong and significant, except for the manic syndrome and the depressive syndrome in the informant and rater scores (Table 5).

Regarding SCIP-S total score, patients with higher scores showed significantly less positive ( $r = -0.28$ ,

**Table 5** Pearson correlations of CAI-Sp scores with clinical syndromes

	CAI-Sp patient	CAI-Sp informant	CAI-Sp rater
Positive syndrome	0.47**	0.44**	0.5**
Negative syndrome	0.49**	0.6**	0.62**
Disorganised syndrome	0.25*	0.39**	0.41**
Manic syndrome	-0.18	-0.04	-0.04
Depressive syndrome	0.39**	0.18	0.19

\*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$

$p = 0.011$ ), negative ( $r = -0.33$ ,  $p = 0.003$ ) and disorganised symptoms ( $r = -0.27$ ,  $p = 0.015$ ). No significant correlations were found between SCIP-S total score and manic and depressive syndromes.

We also explored whether there were differences between diagnostic groups in the CAI-Sp and SCIP-S scores. Patients were placed in 3 diagnosis groups: (1) broad schizophrenia spectrum (SCH), including schizophrenia and schizoaffective disorders; (2) broad affective spectrum (AFF), including bipolar I and II, manic and depressive disorders with psychotic symptoms; (3) other psychoses (OP), including acute psychotic disorders. Fifty patients constituted the SCH group, 27 the AFF group and 4 the OP group. Means and standard deviations for the CAI-Sp and SCIP-S total scores are shown in Supplementary Table 1. ANOVAs revealed significant differences between groups in the CAI-Sp total scores. SCH group showed significant higher scores in the CAI-Sp patient, informant and rater total scores, compared to AFF and OP groups, which did not differ from each other. Patients did not significantly differ in the total SCIP-S scores (Supplementary Table 1).

Consequently to these results, we performed the regression analyses in each of the diagnostic groups separately, excluding the 4 patients in the OP group. The results showed that higher scores in the CAI-Sp patient (OR 1.09; 95 % CI 1–1.18;  $p = 0.05$ ), informant (OR 1.13; 95 % CI 1.01–1.27;  $p = 0.029$ ) and rater total scores (OR 1.12; 95 % CI 1.04–1.21;  $p = 0.003$ ) increased significantly the risk of showing cognitive impairment in the SCIP-S, but only for patients with a schizophrenia spectrum disorder. No significant regressions were found in the affective psychosis group.

## Discussion

We aimed to evaluate the CAI-Sp as a predictor of cognitive impairment in a sample of Spanish patients diagnosed with a psychotic disorder. Additionally, we examined the psychometric properties of the CAI-Sp both in these patients and in a group of healthy controls. Our results suggest that the CAI-Sp

scale may be used as a screening instrument for cognitive impairment in psychosis. Moreover, the CAI-Sp has shown to be a valid and reliable scale that can be used to assess cognitive functioning in the context of its impact on daily living. First, the CAI-Sp showed good internal consistency and high item-to-scale correlations. Second, we found significant correlations between the CAI-Sp and the SCIP-S, especially with the CAI-Sp raters' score, which shows that the CAI-Sp may be a valid co-primary measure to assess cognitive functioning (or, what is the same, a method for assessing patient reported cognitive outcomes). Third, CAI-Sp scores were associated to the presence of positive, negative and disorganised, but not affective syndromes. Fourth, patients were able to provide information that was as reliable as that of the informants.

The examination of skewness and kurtosis values of our samples indicates that the CAI-Sp patient/control and CAI-Sp informant total scores were positively skewed and showed a leptokurtic distribution. In other words, most of the participants (patients and controls) showed low scores in the CAI-Sp (considering the participant and the informant interview), distributed through a narrow range of values. However, the CAI-Sp rater scores were positively skewed but mesokurtic, indicating a greater dispersion of scores.

Regarding controls, the CAI-Sp demonstrated floor effects, which hindered the possibility to calculate some of its psychometric properties such as internal consistency. In fact, the CAI-Sp was designed specifically to assess cognitive impairment through its impact on daily functioning [37] in patients with schizophrenia. Thus, it was expected that healthy controls would not report cognitive difficulties related to daily living activities.

The SCIP-S is a brief instrument to assess cognitive functioning in patients with schizophrenia or affective spectrum disorders. Indeed, it is a screening assessment tool for cognitive impairment. We aimed to explore whether scores in the CAI-Sp were associated with the presence or absence of cognitive impairment. Our results suggest that information obtained from patient and informant interviews may be useful for clinicians to ascertain whether the patients will show objective cognitive impairment. In other words, based on the evidence of our sample, patients are conscious of their cognitive limitations, and this information, gathered at interview, is useful to the clinicians to make their own estimations. We also find an association between the CAI-Sp informants' scores and the SCIP-S in the total patients' sample. When analysing separately the two main diagnostic groups, we found significant predictive value of the CAI-Sp only in patients with a schizophrenia spectrum disorder. These results were found for the patient, informant and rater scores.

Interview-based measures of cognition, such as the CAI, aim to be a reliable and valid ways to assess cognitive functioning. The CAI has been designed as a co-primary



measure to assess cognitive function in the context of clinical trials of cognitive enhancing treatments. The CAI could become a useful tool in clinical practice, due to its brevity and ease of application, but should not be mistaken as a substitute for objective cognitive testing. Indeed, the developers of the scale point out that the CAI might offer a rating of cognitive functioning that is not redundant with the information obtained from neuropsychological testing [36]. Green et al. [13] reported a 5 % of shared variance between the CAI and the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB), showing that the CAI measures a different construct than cognitive performance.

Poorer cognitive functioning assessed with the CAI-Sp was associated with illness severity, specifically to positive, negative and disorganised syndromes. Our results are in line with those of Ventura et al. [37], who found significant correlations between the CAI-Sp and reality distortion, disorganisation and negative symptoms. However, in our sample, patients who exhibited more depressive symptoms were rated as having higher severity levels of cognitive deficits in the CAI-Sp. This association was not observed with the informant and raters' scores, and not with SCIP-S total score. Depressive symptoms can lead patients to overestimate their cognitive difficulties, or even to show less confidence in their cognitive abilities [21].

Our findings are consistent with prior work demonstrating that the profile of cognitive impairment is similar in affective and non-affective psychoses, showing differences in the magnitude of the severity of the impairment. Schizophrenia spectrum disorders display worse performance compared to bipolar disorders and depression with psychotic symptoms [6, 14, 19]. We found the same pattern of impairment in the CAI-Sp. Patients with schizophrenia and schizoaffective disorders reported more difficulties related to cognitive functioning in the CAI-Sp, compared to patients with affective psychoses and other psychotic disorders. Indeed, the CAI-Sp was related to objective cognitive functioning in the schizophrenia spectrum disorders group, but not in the affective psychosis one. These results suggest that the CAI-Sp may be adequate to assess cognitive function in patients with schizophrenia spectrum disorders, but not in patients with affective psychosis. Research on patients with affective disorders [16] and unipolar major depression [24] has also reported a lack of association between the SCIP and a subjective measure of cognition. Regarding the SCIP-S, although patients with affective disorders showed higher scores than patients with schizophrenia, these differences were not significant. Hence, patients with affective psychoses reported less impact on daily functioning due to cognitive difficulties, although they performed similar in the objective assessment.

Currently, the importance of cognition in psychotic disorders and particularly in schizophrenia is undisputed.

Cognitive functioning is closely related to psychosocial functioning [3, 10, 32], and this relationship is crucial for the development of treatments focused on the improvement of cognition. The efficacy of treatments has to be demonstrated not only in the objective tests, but also in the subjective repercussion of cognitive disorders in the patients' daily functioning. This is one of the reasons for the use of interview-based assessment tools such as the CAI.

The researchers involved in the MATRICS initiative proposed the CAI as a co-primary measure of cognition to be used in clinical trials. Here, we propose the CAI-Sp as an interview-based method to assess cognition in clinical settings, due its briefness and easiness to administer on the one hand, and its value as a screening instrument of cognitive impairment on the other. The administration of a comprehensive neuropsychological battery and the interpretation of its results by an experienced neuropsychologist are the gold standard of cognitive assessment in psychotic disorders. However, its availability in public mental health settings is not always possible. Thus, this kind of rapid, easy to administer tool allows clinicians to make preliminary evaluations of the repercussions of patients' cognitive deficits in daily living, additionally to the objective performance data provided by a brief cognitive assessment scale such as the SCIP-S.

## Limitations

Our findings must be considered within the context of its limitations. First, the sample was heterogeneous due to naturalistic recruitment. Thus, when we grouped the sample by diagnosis, the samples were quite unbalanced regarding the sample size. Second, most of the patients showed low scores in the CAI-Sp. One can argue that the sample was not representative of chronic patients with psychosis or that the CAI-Sp was not sensitive enough to ascertain the impact of cognition in patients' lives. However, the results showed that even with low scores, the CAI-Sp was associated to cognition assessed with an objective instrument.

Another limitation is related to the assessment of the CAI-Sp in the control group. We did not ask an informant to provide information for the CAI-Sp, because we considered that the control subjects, by definition, may provide reliable information of their cognitive status and its repercussion on daily functioning. Moreover, the consecution of educational, social and occupational milestones according to their age provided also valuable information to rate the CAI-Sp.

We circumscribed the present work to the usefulness of the CAI-Sp as a screening instrument of cognitive impairment through its association with a brief instrument of cognitive screening, the SCIP-S. However, we are working in

the external validation of the CAI-Sp with a comprehensive set of neuropsychological tests and also exploring its relationship with functional outcome scales.

**Acknowledgments** We thank the subjects who took part in this study. This work was supported by grants from the Government of Navarra (Grant Numbers 11/101 and 87/2014).

**Complaints with ethical standards**

**Conflict of interest** None.

## References

- Andreasen N (1992) Comprehensive assessment of symptoms and history (CASH): an instrument for assessing diagnosis and psychopathology. *Arch Gen Psychiatry* 49:615–623
- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV). American Psychiatric Association, Washington
- Bowie CR, Leung WW, Reichenberg A, McClure MM, Patterson TL, Heaton RK, Harvey PD (2008) Predicting schizophrenia patients' real-world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. *Biol Psychiatry* 63:505–511
- Bowie CR, Reichenberg A, Patterson TL, Heaton RK, Harvey PD (2006) Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *Am J Psychiatry* 163:418–425
- Buchanan RW, Davis M, Goff D, Green MF, Keefe RS, Leon AC, Nuechterlein KH, Laughren T, Levin R, Stover E, Fenton W, Marder SR (2005) A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophr Bull* 31:5–19
- Cuesta MJ, Sanchez-Torres AM, Cabrera B, Bioque M, Merchán-Naranjo J, Corripio I, Gonzalez-Pinto A, Lobo A, Bombin I, de la Serna E, Sanjuan J, Parellada M, Saiz-Ruiz J, Bernardo M (2015) Premorbid adjustment and clinical correlates of cognitive impairment in first-episode psychosis. The PEPsCog Study. *Schizophr Res* 164:65–73
- Evans JD, Heaton RK, Paulsen JS, Palmer BW, Patterson T, Jeste DV (2003) The relationship of neuropsychological abilities to specific domains of functional capacity in older schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 53:422–430
- Gonzalez-Blanch C, Perez-Iglesias R, Pardo-García G, Rodríguez-Sánchez JM, Martínez-García O, Vázquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B (2010) Prognostic value of cognitive functioning for global functional recovery in first-episode schizophrenia. *Psychol Med* 40:935–944
- Gonzalez JM, Rubin M, Fredrick MM, Velligan DI (2013) A qualitative assessment of cross-cultural adaptation of intermediate measures for schizophrenia in multisite international studies. *Psychiatry Res* 206:166–172
- Green MF, Kern RS, Heaton RK (2004) Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res* 72:41–51
- Green MF, Nuechterlein KH (2004) The MATRICS initiative: developing a consensus cognitive battery for clinical trials. *Schizophr Res* 72:1–3
- Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, Barch DM, Cohen J, Essock S, Fenton WS, Frese F, Goldberg TE, Heaton RK, Keefe RS, Kern RS, Kraemer H, Stover E, Weinberger DR, Zalcman S, Marder SR (2004) Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry* 56:301–307
- Green MF, Schooler NR, Kern RS, Frese FJ, Granberry W, Harvey PD, Karson CN, Peters N, Stewart M, Seidman LJ, Sonnenberg J, Stone WS, Walling D, Stover E, Marder SR (2011) Evaluation of functionally meaningful measures for clinical trials of cognition enhancement in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 168:400–407
- Hill SK, Reilly JL, Harris MS, Rosen C, Marvin RW, Deleon O, Sweeney JA (2009) A comparison of neuropsychological dysfunction in first-episode psychosis patients with unipolar depression, bipolar disorder, and schizophrenia. *Schizophr Res* 113:167–175
- Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V (2011) Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 68:128–137
- Jensen JH, Stottrup MM, Nayberg E, Knorr U, Ullum H, Purdon SE, Kessing LV, Miskowiak KW (2015) Optimising screening for cognitive dysfunction in bipolar disorder: validation and evaluation of objective and subjective tools. *J Affect Disord* 187:10–19
- Keefe RS, Poe M, Walker TM, Kang JW, Harvey PD (2006) The schizophrenia cognition rating scale: an interview-based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning, and functional capacity. *Am J Psychiatry* 163:426–432
- Laes JR, Sponheim SR (2006) Does cognition predict community function only in schizophrenia?: a study of schizophrenia patients, bipolar affective disorder patients, and community control subjects. *Schizophr Res* 84:121–131
- Lewandowski KE, Cohen BM, Ongur D (2011) Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med* 41:225–241
- McClure MM, Bowie CR, Patterson TL, Heaton RK, Weaver C, Anderson H, Harvey PD (2007) Correlations of functional capacity and neuropsychological performance in older patients with schizophrenia: evidence for specificity of relationships? *Schizophr Res* 89:330–338
- Morrison AP, French P, Wells A (2007) Metacognitive beliefs across the continuum of psychosis: comparisons between patients with psychotic disorders, patients at ultra-high risk and non-patients. *Behav Res Ther* 45:2241–2246
- Nuechterlein KH, Green MF (2006) MCCB: matrices consensus cognitive battery. Matrices Assessment, Los Angeles
- Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jonsson B (2012) The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* 19:155–162
- Ott CV, Bjertrup AJ, Jensen JH, Ullum H, Sjaelland R, Purdon SE, Vieta E, Kessing LV, Miskowiak KW (2016) Screening for cognitive dysfunction in unipolar depression: validation and evaluation of objective and subjective tools. *J Affect Disord* 190:607–615
- Pino O, Guilera G, Gómez J, Rojo JE, Vallejo J, Purdon SE (2006) A brief scale to assess cognitive impairment in psychiatric patients. *Psicothema* 18:447–452
- Pino O, Guilera G, Rojo JE, Gómez-Benito J, Bernardo M, Crespo-Facorro B, Cuesta MJ, Franco M, Martínez-Aran A, Segarra N, Tabarés-Seisdedos R, Vieta E, Purdon SE, Díez T, Rejas J (2008) Spanish version of the screen for cognitive impairment in psychiatry (SCIP-S): psychometric properties of a brief scale for cognitive evaluation in schizophrenia. *Schizophr Res* 99:139–148
- Pino O, Guilera G, Rojo JE, Gómez-Benito J, Purdon SE (2014) SCIP-S, Screening del Deterioro Cognitivo en Psiquiatría. TEA Ediciones, Madrid
- Purdon SE (2005) The screen for cognitive impairment in psychiatry (SCIP): instructions and three alternate forms. PNL, Edmonton

29. Reise SP, Ventura J, Keefe RS, Baade LE, Gold JM, Green MF, Kern RS, Mesholam-Gately R, Nuechterlein KH, Seidman LJ, Bilder R (2011) Bifactor and item response theory analyses of interviewer report scales of cognitive impairment in schizophrenia. *Psychol Assess* 23:245–261
30. Rojo E, Pino O, Guilera G, Gomez-Benito J, Purdon SE, Crespo-Facorro B, Cuesta MJ, Franco M, Martinez-Aran A, Segarra N, Tabares-Seisdedos R, Vieta E, Bernardo M, Mesa F, Rejas J (2010) Neurocognitive diagnosis and cut-off scores of the screen for cognitive impairment in psychiatry (SCIP-S). *Schizophr Res* 116:243–251
31. Sattler JM (2001) Assessment of children. Cognitive applications. Jerome M. Sattler Inc., San Diego
32. Tabares-Seisdedos R, Balanza-Martinez V, Sanchez-Moreno J, Martinez-Aran A, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, Rubio C, Mata I, Gomez-Beneyto M, Vieta E (2008) Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *J Affect Disord* 109:286–299
33. Twamley EW, Doshi RR, Nayak GV, Palmer BW, Golshan S, Heaton RK, Patterson TL, Jeste DV (2002) Generalized cognitive impairments, ability to perform everyday tasks, and level of independence in community living situations of older patients with psychosis. *Am J Psychiatry* 159:2013–2020
34. Velligan DI, Rubin M, Fredrick MM, Mintz J, Nuechterlein KH, Schooler NR, Jaeger J, Peters NM, Buller R, Marder SR, Dube S (2012) The cultural adaptability of intermediate measures of functional outcome in schizophrenia. *Schizophr Bull* 38:630–641
35. Ventura J, Cienfuegos A, Boxer O, Bilder R (2008) Clinical global impression of cognition in schizophrenia (CGI-CogS): reliability and validity of a co-primary measure of cognition. *Schizophr Res* 106:59–69
36. Ventura J, Reise SP, Keefe RS, Baade LE, Gold JM, Green MF, Kern RS, Mesholam-Gately R, Nuechterlein KH, Seidman LJ, Bilder RM (2010) The cognitive assessment interview (CAI): development and validation of an empirically derived, brief interview-based measure of cognition. *Schizophr Res* 121:24–31
37. Ventura J, Reise SP, Keefe RS, Hurford IM, Wood RC, Bilder RM (2013) The cognitive assessment interview (CAI): reliability and validity of a brief interview-based measure of cognition. *Schizophr Bull* 39:583–591
38. Wechsler D (2004) WMS-III: Escala de Memoria de Wechsler Tercera Edición TEA, Madrid
39. World Health Organization (2001) Mental health: new understanding, new hope. World Health Organization, Geneva

#### 4.1.1. Material suplementario

Supplementary Table 1. Means and standard deviations of the CAI-Sp and SCIP-S scores in the three diagnostic groups. Mean differences across diagnostic groups (ANOVAs).

	SCH (n=50)	AFF (n=27)	OP (n=4)	ANOVA F(p)
CAI-Sp patient	19.84±9.91	12.89±4.56	12.75±5.5	6.65 ( $p=0.002$ ) SCH>AFF, OP
CAI-Sp informant*	22.2±13.98	12.91±3.12	12.25±3.86	5.77 ( $p=0.005$ ) SCH>AFF, OP
CAI-Sp rater	26.4±13.09	16.67±8.45	12.75±4.86	7.78 ( $p=0.001$ ) SCH>AFF, OP
SCIP-S total score	61.86± 13.9	66.74±14.62	69.25±11.33	1.37 ( $p=0.261$ )

\*Sample size: SCH n=41; AFF n=23; OP n=4

SCH: schizophrenia spectrum disorders; AFF: affective disorders with psychotic symptoms; OP: other psychosis

#### 4.1.2. Resultados no publicados

Tabla suplementaria 2. Medias y desviaciones típicas de los síndromes clínicos en los tres grupos diagnósticos. Diferencias en las medias (ANOVAs).

	SCH (n=50)	AFF (n=27)	ANOVA F(p)
Positivo	2.48±1.38	1.35±0.97	14.2 ( $p<0.001$ )
Negativo	2.45±1.45	1.13±1.16	16.58 ( $p<0.001$ )
Desorganización	1.58±1.19	1.16±0.99	2.47 ( $p=0.12$ )
Manía	0.54± 1.07	1.52±1.25	12.96 ( $p=0.001$ )
Depresión	1.54±1.57	1.74±1.32	0.320 ( $p=0.573$ )

SCH: trastornos espectro de la esquizofrenia; AFF: trastornos afectivos con síntomas psicóticos

## 4.2. ESTUDIO 2

### **The Cognitive Assessment Interview: A comparative study in first episode and chronic patients with psychosis**

Ana M. Sánchez-Torres<sup>1,2,3</sup>, María Rosa Elosúa<sup>3</sup>, Ruth Lorente-Omeñaca<sup>1,2</sup>, Lucía Moreno-Izco<sup>1,2</sup>, Victor Peralta<sup>1,2</sup>, Manuel J. Cuesta<sup>1,2</sup>

Publicado en:

**Schizophrenia Research 178 (1-3)**

**(2016) 80–85**

**DOI: 10.1016/j.schres.2016.08.028**

<sup>1</sup> Servicio de Psiquiatría, Complejo Hospitalario de Navarra, c/Irunlarrea 4, 31008 Pamplona, España.

<sup>2</sup> IdiSNA, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, c/Irunlarrea 4, 31008 Pamplona, España.

<sup>3</sup> Departamento de Psicología Básica I, Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED), Madrid, España.

### **Resumen en español:**

La Entrevista de Evaluación Cognitiva (CAI) es un instrumento basado en la entrevista para evaluar la cognición considerando el impacto de las alteraciones cognitivas sobre las actividades diarias. Nos propusimos explorar las asociaciones de la versión española de la CAI (CAI-Sp) con una batería neuropsicológica y una medida de funcionamiento psicosocial en las psicosis. La muestra estaba formada por cincuenta y seis pacientes con un primer episodio de psicosis (PEP) y 66 pacientes con más de un episodio (No-PEP), a los que se evaluó con una batería neuropsicológica, la CAI-Sp y la escala de Discapacidad Breve (DAS-S). A los pacientes también se les realizó una evaluación clínica. Además, se evaluó a 37 controles con la batería neuropsicológica y la CAI-Sp, con el objetivo de estandarizar los resultados de los pacientes. Los resultados mostraron que las puntuaciones en la CAI-Sp correlacionaban con la batería neuropsicológica en los pacientes No-PEP. En los pacientes PEP, encontramos menos correlaciones significativas. La mayoría de asociaciones se mantuvieron después de controlar por los síntomas clínicos. Las puntuaciones del evaluador en la CAI-Sp contribuyeron a la varianza de las puntuaciones de la DAS-S en los dos grupos, así como los síntomas negativos y desorganizados. La CAI-Sp podría ser un buen instrumento para evaluar la cognición en pacientes No-PEP. En pacientes PEP, resultó menos efectiva en detectar las alteraciones cognitivas y sus consecuencias funcionales, probablemente porque, debido a lo reciente del inicio de la enfermedad, los déficits cognitivos todavía no se han manifestado suficientemente como para que repercutan en el funcionamiento.



# The Cognitive Assessment Interview: A comparative study in first episode and chronic patients with psychosis



Ana M. Sánchez-Torres<sup>a,b,c</sup>, María Rosa Elosúa<sup>c</sup>, Ruth Lorente-Omeñaca<sup>a,b</sup>, Lucía Moreno-Izco<sup>a,b</sup>, Victor Peralta<sup>a,b</sup>, Manuel J. Cuesta<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Psychiatry, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain

<sup>b</sup> IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona, Spain

<sup>c</sup> Department of Basic Psychology I, Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED), Madrid, Spain

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 24 May 2016

Received in revised form 29 June 2016

Accepted 30 August 2016

Available online 8 September 2016

### Keywords:

Functional outcome

Cognitive functioning

Psychosis

First episode psychosis

Psychopathology

Schizophrenia

## ABSTRACT

The Cognitive Assessment Interview (CAI) is an interview-based instrument to assess cognition considering the impact of cognitive impairment on daily activities. We aimed to explore the associations of the Spanish version of the CAI (CAI-Sp) with a neuropsychological battery and a measure of psychosocial functioning in psychosis. The sample consisted of fifty-six first episode psychosis (FEP) patients and 66 non-FEP patients, who were assessed with a neuropsychological battery, the CAI-Sp and the Short Disability Schedule (DAS-S). Patients also underwent clinical assessment. Additionally, 37 controls were assessed with the neuropsychological battery and CAI-Sp, for normalization purposes. The results showed that CAI-Sp scores were overall correlated with the neuropsychological battery in non-FEP patients. In FEP patients, we found fewer significant correlations. Most associations were maintained after controlling for clinical symptoms. CAI-Sp rater scores contributed to the variance in the DAS-S scores in both groups, as did negative and disorganized symptoms. The CAI-Sp may be a good instrument to assess cognition in non-FEP patients. In FEP patients, it was less effective in capturing cognitive impairments and their functional consequences, probably because cognitive deficits have yet to become evident, due to the recency of illness onset, and no functional disturbances were observed due to these cognitive impairments.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

Cognitive impairment is a core feature of psychotic disorders, and hence, it has become a therapeutic target. The Food and Drug Administration of the United States of America (FDA) indicated that drug treatments focused on improving cognition must demonstrate that their effect is clinically meaningful in real world settings (Buchanan et al., 2005; Green et al., 2008). In recent years, non-performance-based person-oriented assessments have been used as co-primary measures of cognition, as encouraged by the FDA guidelines. In accordance with these guidelines, interview-based measures of cognitive functioning have been developed.

Although the implementation of a comprehensive neuropsychological battery is the gold standard in cognitive assessment, in most clinical settings this is not feasible, due to both time constraints and a lack of specialized clinical neuropsychologists to make the assessments and interpret the results. In addition, objective cognitive assessment provides information about cognitive capacity of the patient, but there is a gap

between what the patient is able to do and what he actually does (Harvey et al., 2010) as a consequence of cognitive impairments. Therefore, interview-based measures of cognitive functioning might be suitable instruments in clinical settings, because they could provide a profile of patients' cognitive deficits, considering the impact of those deficits on their daily activities.

The Cognitive Assessment Interview (CAI) (Ventura et al., 2010, 2013) is one of such measures, which was developed as part of the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) initiative (Green et al., 2004a, 2004b; Green and Nuechterlein, 2004). The CAI is a briefer version of its parent instruments, the Clinical Global Impression of Cognition in Schizophrenia (CGI-CogS) (Ventura et al., 2008) and the Schizophrenia Cognition Rating Scale (SCoRS) (Keefe et al., 2006), and has demonstrated good psychometric properties (Sánchez-Torres et al., 2016; Ventura et al., 2013).

### 1.1. Aims of the study

We aimed to ascertain whether the CAI is a suitable instrument to assess cognitive performance in patients with first episode psychosis (FEP) and other patients with psychosis (non-FEP patients), as well as

\* Corresponding author at: Department of Psychiatry, Complejo Hospitalario de Navarra, c/Irunlarrea 4, 31008 Pamplona, Navarra, Spain.  
E-mail address: [mcuestaz@cfnavarra.es](mailto:mcuestaz@cfnavarra.es) (M.J. Cuesta).

to explore the association of the CAI-Sp with a scale that assesses psychosocial functioning.

Our hypothesis was that the CAI would be an appropriate instrument to assess cognition in non-FEP patients, but not in FEP patients, in who functional deficits are not evident due to the recency of illness onset.

## 2. Material and methods

### 2.1. Participants

Fifty-six FEP patients and 66 patients with a DSM-IV psychotic disorder diagnosis (APA, 1994), who had experienced at least one previous episode (non-FEP patients) were recruited from consecutive admissions to the Psychiatric Department of the Complejo Hospitalario de Navarra in Pamplona, Spain. Thirty-eight healthy controls were also included.

All participants were aged 18 to 50 years, with no history of head trauma or drug dependence (except tobacco) and an IQ of over 70. Controls were also required to have no history (personal or first-degree relative) of major psychiatric illness. The study was approved by the local ethics committee and all participants signed an informed consent form.

### 2.2. Procedures

Patients were assessed once they had clinically stabilized, in two 1.5- to 2-hour sessions, by a psychiatrist (LM) and a neuropsychologist (RL or AMS). Controls only underwent the neuropsychological assessment and the interview-based assessment of cognition.

### 2.3. Measures

#### 2.3.1. Clinical assessments

The Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH) (Andreasen, 1992) interview was employed to collect demographic and clinical data. Five psychopathological syndromes scores were obtained, for positive, disorganization, negative, and two affective (mania and depression) dimensions.

#### 2.3.2. Cognitive Assessment Interview (CAI)

The CAI (Ventura et al., 2010) includes 10 items which assess 6 cognitive domains included in the MATRICS battery (Nuechterlein and Green, 2006): working memory, attention, verbal learning, reasoning and problem solving, processing speed, and social cognition. It was administered to the patient and a close relative (one or both parents or a sibling), considering the predominant functioning of the patient during the last year. Two independent scores (patient and informant) were obtained, and combined by the clinician into a composite rater score. When no informant was available (in 3 cases in the FEP group and 12 in the non-FEP group), the rater score was based on the patient interview and all information available from medical records. The items were rated on a 7-point Likert-type scale, where higher scores reflect poorer cognitive functioning. We used a Spanish version of the CAI, which was approved by the original authors (Sánchez-Torres et al., 2016). The CAI has demonstrated adaptability to other countries, including Spain (Gonzalez et al., 2013; Velligan et al., 2012).

#### 2.3.3. Neuropsychological assessments

Table 1 lists the neuropsychological tests used and the variables which composed each of the 7 cognitive domains included in the MATRICS battery (Green and Nuechterlein, 2004; Nuechterlein and Green, 2006).

**Table 1**

Tests and measures used to calculate the composite scores for each cognitive domain.

Cognitive domain	Test and measures used to calculate the domain's composite score
Premorbid IQ	Vocabulary subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III (Wechsler, 1999): Premorbid IQ = (Standard Score × 5) + 50
Processing speed	Digit Symbol Coding and Symbol Search subtests of the WAIS-III: direct scores Word and Word-colour parts of the Stroop test (Golden, 2007): direct scores Trail Making Test (form A) (Reitan and Wolfson, 1993): time in seconds
Attention/vigilance	Continuous Performance Test-Identical pairs (Cornblatt et al., 1988, Nuechterlein and Green, 2006): correct answers and d' (2, 3 and 4 digits). Digits forward (WAIS-III): direct score Spatial Span forward of the Wechsler Memory Scale-III (WMS-III Wechsler, 1998): direct score
Verbal memory	España-Complutense Verbal Learning Test (TAVEC, Benedet and Alejandre, 1998): Short and long-term free recall and recognition scores
Visual memory	Brief Visual Memory Test-Revised (BVMt-R, Benedict, 1997): direct score
Working memory	Digit and Spatial Span backwards tests (WAIS-III and WMS-III, respectively): direct scores Letter-number Sequencing (WAIS-III): direct score Arithmetics (WAIS-III): direct score
Executive functions	Wisconsin Card Sorting Test-64 cards computerised version (WCST-64) (Heaton et al., 1993): total number of categories, total number of errors, number of perseverative errors and number of conceptual-level responses Hayling Test (Burgess and Shallice, 1997): total score Semantic and phonological fluency: number of animal names and words starting with "p" produced in 1 min, respectively
Social cognition	Managing Emotions section of the Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT, Mayer et al., 2009): scores of the emotion management and social management tasks

#### 2.3.4. Assessment of psychosocial functioning: the Short Disability Assessment Schedule (DAS-S)

The DAS-S is a semi-structured interview derived from the DAS (WHO, 1988), validated in Spanish in patients with schizophrenia (Mas-Exposito et al., 2012). It is rated by the clinician, based on information from the patient, close relatives and medical records. This short version has four items, rated from 0 (no disability) to 5 (severe disability): personal care; occupational functioning; family functioning; and broader social context functioning. Also a total score is computed. For the purposes of this study, we considered the predominant functioning in these areas in the last month.

### 2.4. Data analysis

The demographic characteristics of patients and controls were compared using *t*-tests and chi-squared tests.

All neuropsychological variables were converted to z-scores, based on the means and standard deviations of the control group. Z-scores were averaged to calculate each of the cognitive domains and a Global Cognitive Index (GCI) (see Table 1). We used Cronbach's alpha to explore the reliability of the cognitive measures which composed the cognitive domains and the Fisher-Bonett test to calculate the differences in alpha between groups.

As the CAI-Sp scores, and some of the cognitive domain scores, were not normally distributed, we calculated non-parametric Spearman's correlation coefficients to explore the associations between CAI-Sp, DAS-S, cognitive domains and clinical syndromes scores. Further, partial correlations between CAI-Sp and objective cognitive performance, controlling for clinical syndromes scores, were calculated.



Finally, we performed hierarchical linear regressions, to explore the percentage of variance in psychosocial functioning that was explained by cognitive and clinical variables.

### 3. Results

#### 3.1. Demographic and clinical characteristics of the sample

Non-FEP patients were older and had fewer years of education than FEP patients and controls. Both groups of patients had lower IQs than controls. The sex distribution was similar in the three groups. Non-FEP patients obtained significantly lower GAF scores and more negative symptoms than FEP patients (Table 2).

#### 3.2. Differences between groups in cognitive and functionality scores

Non-FEP patients obtained significantly higher CAI-Sp scores than FEP patients and controls. Further, FEP patients showed higher scores than controls in the CAI-Sp patient interview.

Non-FEP patients showed significantly higher scores than FEP patients in the DAS-S.

Lastly, FEP patients showed better performance in attention, processing speed, and social cognition tasks and obtained higher GCI scores (Supplementary Table 1).

#### 3.3. Associations between CAI-Sp, neuropsychological and clinical syndrome scores

The Cronbach's alpha results indicate moderate to high reliability for all the cognitive domains (Supplementary Table 2).

Spearman correlations are shown in Table 3. In the non-FEP group, higher CAI-Sp patient and rater scores were related to lower scores in attention, processing speed, visual memory, working memory, executive function and the GCI. CAI-Sp informant scores correlated negatively with scores in attention, visual memory, working memory and the GCI. With regard to symptoms, higher CAI-Sp patient, informant and rater scores were correlated with the presence of more negative symptoms. In addition, higher CAI-Sp patient scores were related to the presence of more severe depression and less severe mania, and CAI-Sp rater scores were associated with less severe manic symptoms.

In the FEP group, CAI-Sp patient scores correlated positively with social cognition scores. Higher CAI-Sp informant and CAI-Sp rater scores were related to lower scores in social cognition, executive function and the GCI. CAI-Sp rater scores also showed negative correlations with processing speed and working memory. Regarding symptoms, patients with higher CAI-Sp patient scores showed more negative symptoms. Higher CAI-Sp informant scores were related to more negative, disorganized and depressive symptoms, and CAI-Sp rater scores were associated with more negative and depressive symptoms. In controls, we only found a significant correlation between CAI-Sp scores and the GCI.

In the non-FEP group, results of the partial correlation analysis was similar to that obtained with the Spearman correlations, except for the correlation between the CAI-Sp informant scores and attention, which was no longer significant. In the FEP group, partial correlations showed a significant association between the CAI-Sp patient and executive function scores, while the association with social cognition was no longer significant. Moreover, CAI-Sp informant and CAI-Sp rater scores were not related to GCI and working memory respectively, when controlling for clinical symptoms. The rest of correlations did not change when controlling for clinical symptoms (Supplementary Table 3).

#### 3.4. CAI-Sp and psychosocial functioning

To avoid multicollinearity in the hierarchical linear regressions, we used only CAI-Sp rater scores. We observed that the associations of cognitive and functional scales were stronger with CAI-Sp rater scores than with CAI-Sp patient and CAI-Sp informant scores.

We included all four items and total scores of the DAS-S as dependent variables, and the CAI-Sp rater, cognitive domain and clinical syndrome scores which significantly correlated with the DAS-S scores as independent variables (Table 4). Hierarchical linear regressions showed that CAI-Sp rater scores explained part of the variance of all the WHO-DAS-S items and total score, both in FEP and non-FEP patients. Regarding cognitive domains, only social cognition was associated with self-care in non-FEP patients, but in an unexpected direction, better social cognition being associated with poorer self-care. Negative and disorganized symptoms also contributed to the variance in some of the DAS-S item scores (Table 5). In general terms, a higher percentage of variance in the DAS-S scores was explained by the variables studied in non-FEP patients than in FEP patients.

**Table 2**  
Sociodemographic and clinical characteristics of the sample. Means and standard deviations.

	Non-FEP (n = 66)	FEP (n = 56)	Controls (n = 37)	t-Test or chi-squared
Age	35.02 (7.4)	26.91 (7.33)	29.73 (9.59)	Non-FEP > FEP, C (p < 0.001)
Gender (male/female)	41/25	42/14	20/17	X <sup>2</sup> = 4.63 (n.s.)
Years of education	11.24 (3.23)	13.43 (3.21)	13.54 (2.96)	Non-FEP < FEP, C (p < 0.001)
Time since illness onset	12.7 (7.17) <sup>a</sup>	2.52 (3.46) <sup>b</sup>		
Estimated current IQ	97.36 (11.47)	96.29 (12.53)	102.73 (7.4)	Non-FEP, FEP < C (p < 0.008)
GAF	81.73 (15.83)	55.56 (21.11)	–	t = –7.59 (p < 0.001)
<b>Diagnosis</b>				
Schizophrenia	35	18		
Schizoaffective	13	5		
Bipolar disorder	18	20		
Depression with psychotic symptoms		1		
Acute psychotic disorder		12		
Atypical AP mean daily doses (CPZ equivalents)	379.27 (216.96)	369.28 (290.2)	–	t = –0.37 (n.s.)
<b>Clinical syndromes</b>				
Positive	2.63 (1.4)	2.88 (1.22)		n.s.
Negative	2.2 (1.42)	1.07 (1.13)		p < 0.001
Disorganized	1.8 (1.18)	2.25 (1.32)		n.s.
Mania	1.32 (1.73)	1.77 (1.98)		n.s.
Depression	1.44 (1.65)	1.11 (1.29)		n.s.

Non-FEP: chronic patients (non-first episode psychosis); FEP: first episode psychosis; GAF: global assessment of functioning; n.s.: non-significant; CPZ: chlorpromazine.

<sup>a</sup> Years.

<sup>b</sup> Months.

**Table 3**  
Spearman correlations between the CAI-Sp, cognitive domains and clinical syndromes.

	Non-FEP			FEP			Controls
	CAI-Pat	CAI-Inf	CAI-Rat	CAI-Pat	CAI-Inf	CAI-Rat	CAI-Pat
<i>Cognitive domains</i>							
Attention	−0.34**	−0.40**	−0.62**	−0.06	−0.09	−0.20	−0.14
Processing speed	−0.31*	−0.23	−0.45**	−0.16	−0.09	−0.29*	−0.03
Verbal memory	−0.14	0.07	−0.21	−0.04	−0.02	−0.11	0.02
Visual memory	−0.37**	−0.39**	−0.48**	0.09	−0.03	−0.04	−0.27
Working memory	−0.39**	−0.40**	−0.56**	−0.13	−0.24	−0.28*	−0.12
Executive function	−0.34**	−0.22	−0.45**	−0.22	−0.39**	−0.41**	−0.07
Social cognition	0.08	0.04	−0.03	−0.29*	−0.36**	−0.44**	0.01
GCI	−0.43**	−0.43**	−0.67**	−0.17	−0.29*	−0.34*	−0.36*
<i>Clinical syndromes</i>							
Positive	0.13	0.02	0.05	0.20	0.20	0.08	−
Negative	0.37**	0.38**	0.46**	0.39**	0.48**	0.46**	−
Disorganized	−0.01	0.05	0.12	0.25	0.35**	0.21	−
Mania	−0.40**	−0.26	−0.31*	−0.10	−0.01	−0.12	−
Depression	0.29*	0.17	0.24	0.17	0.29*	0.31*	−

GCI: Global Cognitive Index.

\*  $p < 0.05$ .\*\*  $p < 0.01$ .

#### 4. Discussion

Our main finding is that the CAI-Sp was related to objective cognitive performance and psychosocial functioning in non-FEP patients, where higher scores in the CAI-Sp were significantly associated with poorer objective cognitive performance, except in the verbal memory and social cognition domains. Overall, the CAI-Sp scores showed fewer associations with cognitive domain scores in FEP patients.

Most of the associations between objective cognitive performance and CAI-Sp scores were maintained after controlling for clinical symptoms, suggesting that these associations were independent of the patients' clinical status.

Finally, psychosocial functioning was only weakly related to objective cognitive functioning, but was associated with the CAI-Sp scores, along with negative and disorganized symptoms which also contributed to the explained variance, especially in the non-FEP group.

Few previous studies have used the CAI to assess cognitive impairment in patients with schizophrenia (Durand et al., 2015; Gould et al., 2015; Ventura et al., 2010, 2013, 2016), and none have included patients with affective psychoses. Among these studies, two report an association of the CAI with a scale of functionality, but only when considering the rater score (Durand et al., 2015; Gould et al., 2015). Our results are in line with those of Ventura et al. (Ventura et al.,

2010, 2013, 2016), considering the non-FEP group. Specifically, they found moderate-to-strong correlations between the CAI and the composite MCCB score in three different samples of patients with schizophrenia. In our study, correlations between the CAI-Sp scores and the Global Cognitive Index were even stronger in the non-FEP group, and were independent of illness severity. In addition, we explored the association of the CAI-Sp with the cognitive domains independently. CAI-Sp rater scores showed strong correlations with performance in all the cognitive domains, except for social cognition. Social cognition is considered a different though related construct to neurocognition (Allen et al., 2007; Mehta et al., 2013; Sergi et al., 2007), which acts as a mediator between neurocognition and functional outcome (Schmidt et al., 2011). Here, we used the emotional management branch of the Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence test (MSCEIT, Mayer et al., 2009), and hence, our results must be interpreted in relation to this social cognition area.

Our results regarding FEP patients deserve further discussion. In a recent study, Ventura et al. (2016) have observed similar correlations between the CAI and objective cognitive performance, functional capacity and role functioning measures in two samples of FEP and chronic schizophrenia patients. They conclude that the CAI can detect the cognitive deficits present from the early phases of schizophrenia (Ventura et al., 2016). However, there are certain differences between the cited

**Table 4**  
Spearman correlations between the WHO DAS-S and cognitive domains and clinical syndromes.

	Self care		Occupational functioning		Family functioning		Social functioning		Total score	
	Non-FEP	FEP	Non-FEP	FEP	Non-FEP	FEP	Non-FEP	FEP	Non-FEP	FEP
CAI rater	0.56**	0.40**	0.51**	0.61**	0.56**	0.46**	0.54**	0.56**	0.65**	0.58**
Attention	−0.17	−0.1	−0.27*	−0.09	−0.21	−0.09	−0.26*	−0.18	−0.30*	−0.11
Processing speed	−0.19	−0.09	−0.15	−0.23	−0.23	−0.05	−0.23	−0.18	−0.25*	−0.16
Verbal memory	−0.16	−0.13	−0.13	−0.15	−0.22	−0.11	−0.18	−0.14	−0.22	−0.16
Visual memory	−0.20	0.01	−0.15	0.05	−0.18	0.07	−0.19	0.05	−0.23	0.01
Working memory	−0.15	−0.16	−0.10	−0.19	−0.22	−0.12	−0.17	−0.18	−0.22	−0.19
Executive functioning	−0.12	−0.03	−0.13	−0.32*	−0.26*	−0.12	−0.15	−0.19	−0.22	−0.21
Social cognition	0.28*	−0.09	0.14	−0.05	0.10	−0.13	0.19	−0.23	0.17	−0.09
GCI	−0.23	−0.23	−0.25	−0.12	−0.33*	−0.17	−0.26	−0.25	−0.36**	−0.20
Positive	−0.08	0.12	−0.06	0.05	−0.12	0.07	0.03	0.09	−0.05	0.05
Negative	0.50**	0.08	0.54**	0.41**	0.36**	0.21	0.53**	0.31*	0.58**	0.29*
Disorganized	0.16	0.24	0.24	0.28*	0.34**	0.27*	0.31*	0.16	0.29*	0.23
Mania	−0.37**	−0.004	−0.29*	0.004	−0.20	0.01	−0.30*	−0.08	−0.37**	−0.07
Depression	0.01	−0.06	−0.07	0.11	−0.07	0.10	0.04	0.15	−0.03	0.15

GCI: Global Cognitive Index.

\*  $p < 0.05$ .\*\*  $p < 0.01$ .

**Table 5**  
Hierarchical linear regression analyses.

Dependent variable		Variables in the model	Beta	p-Value	Adjusted R <sup>2</sup>	
WHO DAS-S self care	Non-FEP	CAI rater	0.047	<0.001	0.41	
		Social cognition	0.323			
WHO DAS-S occupational functioning	FEP	CAI rater	0.036	0.003	0.13	
	Non-FEP	CAI rater	0.059	0.006	0.36	
		Negative syndrome	0.642	0.001		
	FEP	CAI rater	0.094	<0.001	0.46	
		Disorganization	0.191	0.040		
WHO DAS-S familial functioning	Non-FEP	CAI rater	0.067	<0.001	0.39	
	FEP	CAI rater	0.074	0.003	0.20	
WHO DAS-S social functioning	Non-FEP	CAI rater	0.043	0.019	0.44	
		Negative syndrome	0.424	0.009		
			Disorganized syndrome	0.389	0.016	
	FEP	CAI rater	0.109	<0.001	0.35	
WHO DAS-S total score	Non-FEP	CAI rater	0.227	<0.001	0.58	
		Negative syndrome	1.496	0.002		
			Disorganized syndrome	1.275	0.009	
	FEP	CAI rater	0.298	<0.001	0.31	

study and our work. In our study, FEP patients showed a shorter time since illness onset (a mean of 2.52 months versus 7.7 months in the study of Ventura et al.). The CAI-Sp scores of our patients were also lower, showing a better functioning than in the sample in the aforementioned study. In fact, with the CAI-Sp, we evaluated the functional impact of cognitive deficits in the previous year. It is possible that FEP patients show functional impairment only few days or weeks before their psychotic episode. Thus, in such cases, the CAI-Sp would be less sensitive to functional impairment due to cognitive deficits. In fact, DAS-S mean scores in the FEP group were near to 0, reflecting little impairment in functionality, and differed significantly from those in the non-FEP group.

In addition, our FEP sample showed better cognitive functioning with respect to controls than the sample of Ventura et al. (2016). Our patients showed a mean ranging from 0.5 to 1 standard deviation below the control group, in all the cognitive domains as well as in global cognition but they showed >2 standard deviations below the control group in the referenced study, showing even more impairment than chronic schizophrenia patients. In line with these results, we suggest that the CAI-Sp might be a good instrument to assess cognitive functioning in FEP only if we consider a period of time when cognitive deficits have become evident, and it is possible to observe functional disturbances due to these cognitive impairments.

The role of symptoms in the assessment of cognition with the CAI-Sp should not be undermined. Although the CAI-Sp was not designed to consider clinical symptoms, sometimes it may be difficult to disentangle the effects of symptoms and cognition, especially in the case of negative symptoms, because of their strong relationship. Negative symptoms have been found to mediate between cognitive deficits and functional outcome in patients with schizophrenia (Bhagyavathi et al., 2015; Lin et al., 2013). We also found a relationship with depressive and manic symptoms, manic symptoms being inversely related to CAI-Sp patient and rater scores in the non-FEP group. This association is congruent with the better profiles of cognitive functioning associated with bipolar disorder than schizophrenia (Bora et al., 2009; Krabbendam et al., 2005). On the other hand, depressive symptoms can lead patients to underestimate their cognitive abilities (Morrison et al., 2007). Our results showed a contribution of negative symptoms to psychosocial functioning (specifically, occupational functioning, social functioning and total score), in addition to CAI-Sp rater scores, in the non-FEP group. In the FEP group, only disorganized symptoms contributed to the variance in occupational functioning, supporting the idea that the CAI-Sp is able to capture the actual functioning.

Considering the results of the regressions, a higher proportion of the variance of the DAS-S subscales was explained by CAI-Sp rater scores and symptoms in non-FEP than FEP patients. In non-FEP patients, cognitive deficits are established and it may be easier to determine their

relationship with difficulties in daily activities, even for patients. However, FEP patients may have been experiencing cognitive disturbances only for weeks or months, and hence, it may be more difficult for them to recognize the impact of those disturbances in their daily lives, if any.

The contribution of better social cognition to worse self-care scores in the DAS-S was an unexpected finding and cannot be explained in a theoretical context. Studies in bipolar patients have observed an absence of impairment in social cognition assessed with the MSCEIT (Nitzburg et al., 2015; Sperry et al., 2015). It is possible that the diagnostic heterogeneity of our sample has led to these unexpected results.

From these results we can conclude that the CAI-Sp is not adequate to assess cognitive functioning in FEP patients, specifically in the first stages of illness when the impact of cognitive deficits in daily activities is not completely established.

On the whole, our results suggest that the CAI-Sp could be a useful instrument to apply in clinical practice in non-FEP patients, when time and personnel constraints make it difficult to carry out a comprehensive cognitive assessment. Specifically, CAI-Sp rater scores have shown to be closely related to objective cognitive performance, and also to psychosocial functioning. In previous work, we found that the CAI-Sp could be used as a screening instrument for cognitive impairment (Sánchez-Torres et al., 2016). The CAI-Sp does not pretend to be a substitute for comprehensive neuropsychological assessment, because it provides information not redundant with objective cognitive testing (Ventura et al., 2010). Indeed, Green et al. (Green et al., 2004b) reported only a 5% of shared variance between the CAI and the MCCB, concluding that the CAI measures a different construct to cognitive performance. Its advantage over objective cognitive assessment is that it explores not only cognitive deficits, but also their impact on daily activities. And this is valuable information in clinical practice, because the endpoint of interventions should be improving functionality and quality of life.

#### 4.1. Limitations

The heterogeneity of the sample, due to naturalistic recruitment, may be considered a limitation. In addition, sample size was not large enough to stratify by diagnosis and maintain an adequate statistical power. This limits the generalization of our results to specific diagnoses.

The cross-sectional design of the study can also be considered a limitation. It would be interesting for future research to assess the stability over time of the associations found, especially considering that psychopathological status may moderate these associations.

Regarding the assessment of the CAI-Sp in the control group, we did not ask an informant to provide information for the CAI-Sp, and this can be viewed as a limitation. However, we considered that control subjects, according to the consecution of educational, social and occupational

milestones according to their age, may provide reliable information of their cognitive status and its impact on daily functioning.

### Role of the funding source

This study was partly supported by the Department of Health of the Government of Navarra (grant 101/11 and 87/2014) and the Carlos III Health Institute of the Spanish Ministry of Economic Affairs and Competitiveness (European Regional Development Fund) (11/I/02831 and 14/01621).

### Contributors

Manuel J. Cuesta, María Rosa Elosúa and Víctor Peralta designed the study and supervised the draft completion. Ana M. Sánchez-Torres, Ruth Lorente-Omeñaca and Lucía Moreno-Izco collected the cognitive and clinical data, managed the literature searches and performed the data analyses. Ana M. Sánchez-Torres wrote the first draft of the manuscript. All authors contributed to and approved the final draft of the manuscript.

### Conflict of interest

None.

### Acknowledgements

We thank the subjects who took part in this study.

### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2016.08.028>.

### References

- Allen, D.N., Strauss, G.P., Donohue, B., van Kammen, D.P., 2007. Factor analytic support for social cognition as a separable cognitive domain in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 93, 325–333.
- American Psychiatric Association (APA), 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. American Psychiatric Association, Washington.
- Andreasen, N., 1992. Comprehensive assessment of symptoms and history (CASH): an instrument for assessing diagnosis and psychopathology. *Arch. Gen. Psychiatry* 49, 615–623.
- Benedet, M.J., Alejandre, M.A., 1998. *Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense*. TEA Ediciones, Madrid.
- Benedict, R.H.B., 1997. *Brief Visuospatial Memory Test-Revised*. Psychological Assessment Resources, Odessa, FL.
- Bhagvavathi, H.D., Mehta, U.M., Thirhalli, J., Kumar, C.N., Kumar, J.K., Subbakrishna, D.K., Gangadhar, B.N., 2015. Cascading and combined effects of cognitive deficits and residual symptoms on functional outcome in schizophrenia - a path-analytical approach. *Psychiatry Res.* 229, 264–271.
- Bora, E., Yucel, M., Pantelis, C., 2009. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. *Br. J. Psychiatry* 195, 475–482.
- Buchanan, R.W., Davis, M., Goff, D., Green, M.F., Keefe, R.S., Leon, A.C., Nuechterlein, K.H., Laughren, T., Levin, R., Stover, E., Fenton, W., Marder, S.R., 2005. A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 31, 5–19.
- Burgess, P., Shallice, T., 1997. *The Hayling and Brixton tests*. Test Manual. Thames Valley Test Company, Bury St Edmunds, UK.
- Cornblatt, B.A., Risch, N.J., Faris, G., Friedman, D., Erlenmeyer-Kimling, L., 1988. The continuous performance test, identical pairs version (CPT-IP): I. New findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Res.* 26, 223–238.
- Durand, D., Strassnig, M., Sabbag, S., Gould, F., Twamley, E.W., Patterson, T.L., Harvey, P.D., 2015. Factors influencing self-assessment of cognition and functioning in schizophrenia: implications for treatment studies. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25, 185–191.
- Golden, C.J., 2007. *Stroop. Test de Colores y Palabras*. Traducido y adaptado por Departamento I + D de TEA Ediciones. TEA Ediciones, Madrid.
- Gonzalez, J.M., Rubin, M., Fredrick, M.M., Velligan, D.I., 2013. A qualitative assessment of cross-cultural adaptation of intermediate measures for schizophrenia in multisite international studies. *Psychiatry Res.* 206, 166–172.
- Gould, F., McGuire, L.S., Durand, D., Sabbag, S., Larrauri, C., Patterson, T.L., Twamley, E.W., Harvey, P.D., 2015. Self-assessment in schizophrenia: accuracy of evaluation of cognition and everyday functioning. *Neuropsychology* 29, 675–682.
- Green, M.F., Nuechterlein, K.H., 2004. The MATRICES initiative: developing a consensus cognitive battery for clinical trials. *Schizophr. Res.* 72, 1–3.
- Green, M.F., Kern, R.S., Heaton, R.K., 2004a. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICES. *Schizophr. Res.* 72, 41–51.
- Green, M.F., Nuechterlein, K.H., Gold, J.M., Barch, D.M., Cohen, J., Essock, S., Fenton, W.S., Frese, F., Goldberg, T.E., Heaton, R.K., Keefe, R.S., Kern, R.S., Kraemer, H., Stover, E., Weinberger, D.R., Zalcman, S., Marder, S.R., 2004b. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol. Psychiatry* 56, 301–307.
- Green, M.F., Nuechterlein, K.H., Kern, R.S., Baade, L.E., Fenton, W.S., Gold, J.M., Keefe, R.S., Mesholam-Gately, R., Seidman, L.J., Stover, E., Marder, S.R., 2008. Functional co-primary measures for clinical trials in schizophrenia: results from the MATRICES psychometric and standardization study. *Am. J. Psychiatry* 165, 221–228.
- Harvey, P.D., Wingo, A.P., Burdick, K.E., Baldessarini, R.J., 2010. Cognition and disability in bipolar disorder: lessons from schizophrenia research. *Bipolar Disord.* 12, 364–375.
- Heaton, R.K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Talley, J.L., Kay, G.G., Curtiss, G., 1993. *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)-CV-64*. Psychological Assessment Resources, Odessa, FL.
- Keefe, R.S., Poe, M., Walker, T.M., Kang, J.W., Harvey, P.D., 2006. The schizophrenia cognition rating scale: an interview-based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning, and functional capacity. *Am. J. Psychiatry* 163, 426–432.
- Krabbendam, L., Arts, B., van Os, J., Aleman, A., 2005. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. *Schizophr. Res.* 80, 137–149.
- Lin, C.H., Huang, C.L., Chang, Y.C., Chen, P.W., Lin, C.Y., Tsai, G.E., Lane, H.Y., 2013. Clinical symptoms, mainly negative symptoms, mediate the influence of neurocognition and social cognition on functional outcome of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 146, 231–237.
- Mas-Exposito, L., Amador-Campos, J.A., Gomez-Benito, J., Lalucat-Jo, L., 2012. The World Health Organization short disability assessment schedule: a validation study in patients with schizophrenia. *Compr. Psychiatry* 53, 208–216.
- Mayer, J.D., Salovey, P., Caruso, D.R., 2009. *Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (Spanish Version)*. TEA Ediciones, Madrid.
- Mehta, U.M., Thirhalli, J., Subbakrishna, D.K., Gangadhar, B.N., Eack, S.M., Keshavan, M.S., 2013. Social and neuro-cognition as distinct cognitive factors in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr. Res.* 148, 3–11.
- Morrison, A.P., French, P., Wells, A., 2007. Metacognitive beliefs across the continuum of psychosis: comparisons between patients with psychotic disorders, patients at ultra-high risk and non-patients. *Behav. Res. Ther.* 45, 2241–2246.
- Nitzburg, G.C., Burdick, K.E., Malhotra, A.K., DeRosse, P., 2015. Social cognition in patients with schizophrenia spectrum and bipolar disorders with and without psychotic features. *Schizophr. Res. Cogn.* 2, 2–7.
- Nuechterlein, K.H., Green, M.F., 2006. *MCBB: Matrics Consensus Cognitive Battery*. Matrics Assessment, Los Angeles.
- Reitan, R., Wolfson, D., 1993. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical Interpretation*. Neuropsychology Press, Tucson, AZ.
- Sánchez-Torres, A.M., Elosúa, M.R., Lorente-Omeñaca, R., Moreno-Izco, L., Peralta, V., Ventura, J., Cuesta, M.J., 2016. Using the cognitive assessment interview to screen cognitive impairment in psychosis. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* (in press).
- Schmidt, S.J., Mueller, D.R., Roder, V., 2011. Social cognition as a mediator variable between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: empirical review and new results by structural equation modeling. *Schizophr. Bull.* 37 (Suppl. 2), S41–S54.
- Sergi, M.J., Rassovsky, Y., Widmark, C., Reist, C., Erhart, S., Braff, D.L., Marder, S.R., Green, M.F., 2007. Social cognition in schizophrenia: relationships with neurocognition and negative symptoms. *Schizophr. Res.* 90, 316–324.
- Sperry, S.H., O'Connor, L.K., Ongur, D., Cohen, B.M., Keshavan, M.S., Lewandowski, K.E., 2015. Measuring cognition in bipolar disorder with psychosis using the MATRICES consensus cognitive battery. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 21, 468–472.
- Velligan, D.I., Rubin, M., Fredrick, M.M., Mintz, J., Nuechterlein, K.H., Schooler, N.R., Jaeger, J., Peters, N.M., Buller, R., Marder, S.R., Dube, S., 2012. The cultural adaptability of intermediate measures of functional outcome in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 38, 630–641.
- Ventura, J., Cienfuegos, A., Boxer, O., Bilder, R., 2008. Clinical global impression of cognition in schizophrenia (CGI-CogS): reliability and validity of a co-primary measure of cognition. *Schizophr. Res.* 106, 59–69.
- Ventura, J., Reise, S.P., Keefe, R.S., Baade, L.E., Gold, J.M., Green, M.F., Kern, R.S., Mesholam-Gately, R., Nuechterlein, K.H., Seidman, L.J., Bilder, R.M., 2010. The cognitive assessment interview (CAI): development and validation of an empirically derived, brief interview-based measure of cognition. *Schizophr. Res.* 121, 24–31.
- Ventura, J., Reise, S.P., Keefe, R.S., Hurford, I.M., Wood, R.C., Bilder, R.M., 2013. The cognitive assessment interview (CAI): reliability and validity of a brief interview-based measure of cognition. *Schizophr. Bull.* 39, 583–591.
- Ventura, J., Subotnik, K.L., Ered, A., Hellemann, G.S., Nuechterlein, K.H., 2016. Cognitive assessment interview (CAI): validity as a co-primary measure of cognition across phases of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 172 (1–3), 137–142.
- Wechsler, D., 1998. *Wechsler Memory Scale (WMS-III)*. The Psychological Corporation, London.
- Wechsler, D., 1999. *Wechsler Adult Intelligence Scale III*. TEA ediciones, Madrid.
- World Health Organization, 1988. *WHO Psychiatric Disability Assessment Schedule*. World Health Organization, Geneva.

#### 4.2.1. Material suplementario

Supplementary Table 1. Differences between groups in the CAI-Sp, WHO DAS-S and cognitive domains.

	<b>NON-FEP (n=66)</b>	<b>FEP (n=56)</b>	<b>CONTROLS (n=37)</b>	<b>Student's t</b>
<b>CAI Sp-total scores</b>				
CAI-Sp Pat	17.86 (9.13)	14.18 (6.09)	10.3 (0.57)	Non-FEP>FEP>C (p<0.001)
CAI-Sp Inf	19.72 (12.99)	15.28 (6.61)	--	t= 2.24 (p=0.028)*
CAI-Sp Rat	23.83 (12.95)	15.55 (6.49)	--	t=-4.56 (p<0.001)*
<b>WHO DAS-S scores</b>				
Self care	1.13 (1.28)	0.34 (0.61)		t=4.38 (p<0.001)*
Occupational functioning	2.8 (1.84)	0.95 (1.17)		t=6.67 (p<0.001)*
Familial functioning	2.27 (1.63)	0.96 (1.26)		t=4.92 (p<0.001)*
Social functioning	2.71 (1.61)	0.98 (1.23)		t=6.64 (p<0.001)*
Total score	8.87 (5.42)	3.20 (3.71)		t=6.73 (p<0.001)*
<b>Cognitive domains</b>				
Attention	-1.46 (1.12)	-1.07 (0.85)		t=-2.15 (p<0.034)*
Processing speed	-1.64 (1.01)	-0.97 (0.69)		t=-4.08 (p<0.001)*
Verbal memory	-0.96 (1.20)	-0.96 (1.20)		t=-1.03 (p<0.305)
Visual memory	-1.33 (1.7)	-0.86 (1.43)		t=-1.64 (p<0.104)
Working memory	-0.88 (0.89)	-0.63 (0.82)		t=-1.53 (p<0.129)
Executive functioning	-0.94 (1.03)	-0.87 (0.97)		t=-0.38 (p<0.704)
Social cognition	-0.76 (0.9)	-0.22 (0.96)		t=-3.17 (p<0.002)*
Global Cognitive Index	-1.1 (0.83)	-0.74 (0.61)		t=-2.6 (p<0.011)*

\* Significant at p<0.05

Supplementary Table 2. Cronbach's alpha of the cognitive domains

	<b>Cronbach alpha</b>			<b>Fisher-Bonett Test</b>		
	<b>Non-FEP</b>	<b>FEP</b>	<b>Controls</b>	<b>Non-FEP vs. FEP</b>	<b>Non-FEP vs. Controls</b>	<b>FEP vs. Controls</b>
<b>Attention</b>	0.80	0.73	0.81	z=-1.06 (p=0.14)	z=0.16 (p=0.56)	z=1.07 (p=0.85)
<b>Processing speed</b>	0.84	0.73	0.72	z=-1.07 (p=0.04)*	z=-1.68 (p=0.05)	z=-0.11 (p=0.46)
<b>Verbal memory</b>	0.81	0.84	0.81	z=0.53 (p=0.7)	z=0 (p=0.5)	z=-0.45 (p=0.32)
<b>Working memory</b>	0.84	0.74	0.67	z=-1.56 (p=0.06)	z=-2.1 (p=0.02)*	z=-0.67 (p=0.25)
<b>Executive functioning</b>	0.80	0.77	0.77	z=-0.48 (p=0.31)	z=0 (p=0.5)	z=-0.43 (p=0.33)
<b>Social cognition</b>	0.90	0.83	0.82	z=-1.64 (p=0.05)	z=-1.56 (p=0.06)	z=-0.15 (p=0.44)
<b>Global Cognitive Index</b>	0.82	0.72	0.81	z=-1.48 (p=0.07)	z=-0.16 (p=0.44)	z=1.13 (p=0.87)

\* Significant at p<0.05

Supplementary Table 3. Partial correlations, controlling for clinical symptoms

	Non-FEP			FEP		
	CAI-Sp Pat <sup>a</sup>	CAI-Sp Inf <sup>b</sup>	CAI-Sp Rat <sup>c</sup>	CAI-Sp Pat <sup>d</sup>	CAI-Sp Inf <sup>d</sup>	CAI-Sp Rat <sup>f</sup>
<b>Attention</b>	-0.28*	-0.27	-0.55**	-0.04	-0.13	-0.19
<b>Processing speed</b>	-0.38**	-0.27	-0.53**	-0.22	-0.18	-0.37**
<b>Verbal memory</b>	-0.19	-0.06	-0.28*	0.08	0.08	0.03
<b>Visual memory</b>	-0.38**	-0.40**	-0.48**	0.01	0.05	-0.06
<b>Working memory</b>	-0.40**	-0.44**	-0.62**	-0.13	-0.30*	-0.27
<b>Executive function</b>	-0.28*	-0.24	-0.49**	-0.38**	-0.41**	-0.38**
<b>Social cognition</b>	-0.09	-0.09	-0.18	-0.21	-0.29*	-0.31*
<b>GCI</b>	-0.41**	-0.37*	-0.63**	-0.17	-0.23	-0.32*

<sup>a</sup> Negative, manic and depressive symptoms ; <sup>b</sup> Negative; <sup>c</sup> Negative and manic symptoms; <sup>d</sup> Negative symptoms ; <sup>e</sup> Negative, disorganized and depressive symptoms ; <sup>f</sup> Negative and depressive symptoms

GCI: Global Cognitive Index

\* Significant at p<0.05

\*\* Significant at p<0.01

### **4.3. ESTUDIO 3**

## **Lifetime psychopathological dimensions, cognitive impairment and functional outcome in psychosis**

Ana M. Sánchez-Torres<sup>1,2,3</sup>, María Rosa Elosúa<sup>3</sup>, Ruth Lorente-Omeñaca<sup>1,2</sup>, Lucía  
Moreno-Izco<sup>1,2</sup>, Victor Peralta<sup>1,2</sup>, Manuel J. Cuesta<sup>1,2</sup>

Publicado en:

**Schizophrenia Research 179 (2017) 30–35**

**DOI: 10.1016/j.schres.2016.10.002**

<sup>1</sup> Servicio de Psiquiatría, Complejo Hospitalario de Navarra, c/Irunlarrea 4, 31008 Pamplona, España.

<sup>2</sup> IdiSNA, Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra, c/Irunlarrea 4, 31008 Pamplona, España.

<sup>3</sup> Departamento de Psicología Básica I, Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED), Madrid, España.

### Resumen en español:

Los síntomas psicopatológicos y las alteraciones cognitivas están relacionados con el funcionamiento psicosocial. Sin embargo, la naturaleza de la asociación de las alteraciones cognitivas con el funcionamiento psicosocial todavía se encuentra en estudio. Nuestro objetivo fue examinar la relación del ajuste premórbido, las dimensiones psicopatológicas a lo largo de la vida y el rendimiento cognitivo con el nivel habitual de funcionamiento psicosocial durante el año previo. Evaluamos a 90 pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia y trastornos afectivos con síntomas psicóticos para recoger datos de ajuste premórbido, dimensiones psicopatológicas a lo largo de la vida, rendimiento cognitivo y funcionamiento psicosocial. Sesenta y cinco voluntarios sanos fueron incluidos como controles. Se realizaron correlaciones de Pearson y análisis de regresión jerárquica para averiguar hasta qué punto las variables mencionadas predecían el funcionamiento psicosocial. Las áreas funcionales correlacionaron significativamente con la mayoría de las características premórbidas, las dimensiones psicopatológicas a lo largo de la vida y las funciones cognitivas. Sin embargo, la presencia de síntomas negativos a lo largo de la vida fueron los mejores predictores del funcionamiento psicosocial en los análisis de regresión jerárquica (explicando entre un 47 y un 64% de la varianza). La presencia de síntomas negativos a lo largo de la vida mostró una mayor validez predictiva del funcionamiento psicosocial que las alteraciones cognitivas o el ajuste premórbido en pacientes con psicosis.





# Lifetime psychopathological dimensions, cognitive impairment and functional outcome in psychosis



Sánchez-Torres, Ana M.<sup>a,b,c</sup>, Elosúa, M. Rosa<sup>c</sup>, Lorente-Omeñaca, Ruth<sup>a,b,c</sup>, Moreno-Izco, Lucía<sup>a,b</sup>, Peralta, Victor<sup>a,b</sup>, Cuesta, Manuel J.<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Psychiatry, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Spain

<sup>b</sup> IdiSNA, Navarra Institute for Health Research, Pamplona, Spain

<sup>c</sup> Department of Basic Psychology I, Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED), Madrid, Spain

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 12 January 2016

Received in revised form 23 September 2016

Accepted 1 October 2016

Available online 10 October 2016

### Keywords:

Functional outcome

Cognition

Psychosis

Schizophrenia

Lifetime psychopathological dimensions

Premorbid adjustment

## ABSTRACT

Psychopathological symptoms and cognitive impairment are related to psychosocial functioning. However, the nature of the association of cognitive impairment with psychosocial functioning still remains under scrutiny.

We aimed to examine the relationships of premorbid adjustment, lifetime psychopathological dimensions, and cognitive performance with the typical level of psychosocial functioning during the previous year. We assessed ninety patients with schizophrenia spectrum disorders and affective disorders with psychotic symptoms to collect data on premorbid adjustment, lifetime psychopathological dimensions, cognitive performance and psychosocial functioning. Sixty-five healthy volunteers were included as controls. Pearson's correlations and hierarchical regression analyses were performed to ascertain to what extent the aforementioned variables predicted psychosocial functioning. Functional domains were significantly correlated with most of the premorbid features, lifetime psychopathological dimensions and cognitive domains. However, lifetime negative symptoms were the best predictors of psychosocial functioning in the hierarchical regression analyses (explaining between 47 and 64% of the variance). For psychosocial outcome in patients with psychoses, lifetime negative symptoms showed a stronger predictive validity than cognitive impairment or premorbid adjustment.

© 2016 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

Research on the value of cognitive impairment for the prediction of poor psychosocial functional outcome in psychosis has proliferated during the last three decades, with repetition of the initial proposals that the cognitive domain has greater predictive power than symptom domains (Green, 1996; Green et al., 2000). However, the nature of the association of cognitive impairment with psychosocial functioning still remains under scrutiny.

Psychosocial functioning is a broad construct that encompasses a wide range of behaviours. Most assessment scales include at least the following domains: self-care, social and interpersonal functioning, employment achievement and even independent living and financial independence. The VALERO study, research considering all these aspects of functional outcome in 195 patients with schizophrenia or schizoaffective disorder, found that half of the sample achieved more than one of these functional milestones at some point, but only 19% of

the sample had achieved all these milestones at least once in their lifetime (Harvey et al., 2012).

It is widely assumed that inconsistent results in neurobiological and outcome studies in schizophrenia and other psychoses may be partly explained by psychopathological heterogeneity within psychoses (Kapur et al., 2012). A dimensional approach in psychosis seems to provide a better account of the clinical reality and it may be potentially more informative for neurobiological purposes than a system based upon categorical diagnoses (Peralta et al., 2002).

From a clinical perspective, there are three main approaches to examining the relationships between psychopathological dimensions and psychosocial functioning namely cross-sectional, longitudinal and lifetime studies. The bulk of studies investigating the influence of clinical domains over psychosocial functioning in psychosis, either directly or comparatively with cognitive impairment, have been carried out using cross-sectional scores (index episode or stable-phase scores). Reliance on cross-sectional assessments might lead to misinterpretation since symptom scores usually denote state characteristics but cognitive impairment and psychosocial functioning tend to show a dominantly trait-like pattern (Klingberg et al., 2008).

Despite the fact that longitudinal designs may be better than cross-sectional ones for examining the relationships between cognition and

\* Corresponding author at: Department of Psychiatry, Complejo Hospitalario de Navarra, c/ Irunlarrea, 4, 31008 Pamplona, Navarra, Spain  
E-mail address: [mcuestaz@cfnavarra.es](mailto:mcuestaz@cfnavarra.es) (M.J. Cuesta).

outcome, very few studies have taken this approach (Bergh et al., 2016; Galderisi et al., 2009). Further, in some of those that have, the longitudinal design consisted of a series of consecutive cross-sectional assessments of psychopathological status (Allott et al., 2011; Milev et al., 2005) but not of the frequency and severity of these symptoms over the course of the illness. Another longitudinal study examined degrees of functional change between different points in time related to changes in predictors, to identify potential targets of treatment (Stouten et al., 2014).

A lifetime approach to psychopathology might provide a broader knowledge of the course of the illness than current operational diagnoses and individual cross-sectional assessments (Craddock et al., 2004). Moreover, rating of psychopathological dimensions over a patient's lifetime may help us understand the frequency and severity of psychopathological dimensions from the beginning of the illness to the most recent assessment (Peralta and Cuesta, 2007).

Even though antipsychotic medication is associated with a modest improvement in psychosocial functioning (Swartz et al., 2007), antipsychotics may also negatively affect cognition (Cuesta et al., 2009) and even produce negative symptoms (Artaloytia et al., 2006). Hence, it is important to consider drug treatment in models attempting to explain psychosocial functioning.

In this study, we chose a lifetime approach to explore the relationships of relevant premorbid features, lifetime psychopathological dimensions, medication and cognitive functioning with psychosocial outcome in psychosis. Specifically, we hypothesized that lifetime negative symptoms and cognitive performance would be the variables that contributed the most to functional outcome.

## 2. Material and methods

### 2.1. Participants

The study was conducted in the Psychiatry Department of the Complejo Hospitalario de Navarra, in Pamplona (Spain). Ninety patients diagnosed with a DSM-IV (APA, 1994) psychotic disorder were recruited from consecutive admissions to the hospital for psychotic exacerbations. Sixty-five healthy volunteers were also included as a control group. Eligible patients were aged 18 to 50 years, with no history of head trauma or dependence on drugs (except tobacco) and an IQ over 70. Controls were also required to have no personal history or history in first-degree relatives of major psychiatric illness. All participants gave written informed consent and the study was approved by the Navarra clinical research ethics committee (CEIC).

### 2.2. Procedure

A psychiatrist (LM) collected clinical and functional data, and one of two neuropsychologists, blinded to the clinical status data (RL and AMS), carried out the neuropsychological testing. In all cases, patients were assessed once they had clinically stabilized, in two 1.5- to 2-hour sessions.

### 2.3. Measures

#### 2.3.1. Premorbid measures

The Premorbid Social Adjustment Scale (Foerster et al., 1991), derived from the Premorbid Adjustment Scale (Cannon-Spoor et al., 1982), was used to assess premorbid functioning. This scale covers socialization, peer relationships, scholastic performance, school adaptation and hobbies and interests. Each item is rated for two age periods: childhood (5–11 years old) and early adolescence (12–16 years old). This premorbid scale was only administered when a close relative, preferably the mother, was available (91% of the patient sample). As described in Table 1, we also estimated premorbid IQ using the

Vocabulary subtest of the third edition of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III) (Wechsler, 1999).

#### 2.3.2. Clinical assessments

The Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH) (Andreasen, 1992) interview was employed to collect demographic and clinical data. For the aims of this study, we considered lifetime psychopathology in terms of the frequency and severity of the predominant symptoms over the course of the illness. This was assessed based on patient reports and all available medical records. The lifetime presence and severity of positive, negative, disorganization, manic and depressive dimensions were evaluated on a six-point rating scale (each point corresponding to an operational definition of frequency and severity adapted for each symptom – 0: none, 1: questionable, 2: mild, 3: moderate, 4: marked and 5: severe) on each of items of the CASH.

Five psychopathological syndrome scores were obtained from the CASH: positive, negative, disorganized and affective (manic and depressive) dimensions (Sánchez-Torres et al., 2013). Lifetime exposure to antipsychotics was also assessed, considering the total duration of antipsychotic treatment since illness onset. Antipsychotic daily doses were transformed to chlorpromazine equivalents (Ho et al., 2011).

#### 2.3.3. Functional outcome: specific levels of functioning (SLOF) scale

The SLOF (Schneider and Struening, 1983) is an observer-rated scale which assesses patients' real world performance in six domains, including physical functioning, personal care skills, interpersonal relationships, social acceptability, activities of community living and work skills. For the purposes of this study, we only used the interpersonal relationships, activities and work skills measures. We also calculated a total score for these domains.

The SLOF scores reflected the typical functioning of the individual during the previous year and prior to the current episode. Higher scores indicate better functioning.

#### 2.3.4. Neuropsychological assessments

Participants were asked to complete 17 cognitive tasks representative of the 7 cognitive domains proposed in the MATRICS battery (Green and Nuechterlein, 2004; Nuechterlein and Green, 2006): processing speed, attention/vigilance, visual and verbal memory, working memory, executive functioning and social cognition. Then, tests were assigned to a cognitive dimension to reduce the number of variables in the analysis. In addition, we estimated premorbid and current IQ (Table 1).

An overall cognitive performance score (Global Cognitive Index, GCI) was calculated by averaging scores for the seven cognitive domains.

The two neuropsychologists showed a good-to-excellent inter-rater reliability, as indicated by intraclass correlation coefficients (>0.80) in the WAIS Vocabulary subtest. We considered this test because the final score may partially depend on the judgement of the evaluator.

### 2.4. Data analysis

Sociodemographic data were compared using *t*-tests and chi-squared tests.

To explore cognitive domains, scores of the neuropsychological tests were z-transformed using the means and standard deviations of the control group. Then, z-scores were averaged to calculate composite scores for each cognitive domain. When cognitive domains were composed of more than one measure (all except visual memory), Cronbach's alpha was calculated to assess the internal consistency of composite scores.

The association between functional outcome, premorbid status, clinical characteristics and cognitive performance was explored using Pearson's correlations. Then, we performed hierarchical linear

**Table 1**  
Tests and measures used to calculate the composite scores for each cognitive domain.

Cognitive domain	Test and measures used to calculate the domain's composite score
Premorbid IQ	Vocabulary subtest of the Wechsler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III (Wechsler, 1999): Premorbid IQ = (standard score × 5) + 50
Processing speed	Digit symbol coding and symbol search subtests of the WAIS-III: direct scores Word and word-colour parts of the Stroop test (Golden, 2007): direct scores Trail making test (form A) (Reitan and Wolfson, 1993): time in seconds
Attention/vigilance	Continuous Performance Test-identical pairs (Cornblatt et al., 1988; Nuechterlein and Green, 2006): correct answers and d' (2, 3 and 4 digits). Digits forward (WAIS-III): direct score Spatial Span forward of the Wechsler Memory Scale-III (WMS-III; Wechsler, 1998): direct score
Verbal memory	España-Complutense Verbal Learning Test (TAVEC (Benedet and Alejandre, 1998)): Short and long-term free recall and recognition scores
Visual memory	Brief Visual Memory Test-Revised (BVMTR; Benedict, 1997): direct score
Working memory	Digit and Spatial Span backwards tests (WAIS-III and WMS-III, respectively): direct scores Letter-number Sequencing (WAIS-III): direct score Arithmetics (WAIS-III): direct score
Executive functions	Wisconsin Card Sorting Test-64 cards computerised version (WCST-64) (Heaton et al., 1993): total number of categories, total number of errors, number of perseverative errors and number of conceptual-level responses) Hayling Test (Burgess and Shallice, 1997): total score Semantic and phonological fluency: number of animal names and words starting with "p" produced in 1 min, respectively
Social cognition	Managing Emotions section of the Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT; Mayer et al., 2009): scores of the emotion management and social management tasks

regressions to explore the percentage of the variance in functional outcome explained by premorbid, clinical and cognitive variables. Only variables which were significantly correlated ( $p < 0.05$ ) with the functional outcome scale were entered into the regressions.

Lastly, we performed multivariate analysis of variance dividing the sample into four groups defined according to the presence/absence of negative symptoms and of cognitive impairment. The dependent variables were the three SLOF subscale and total scores.

### 3. Results

Sociodemographic and clinical data of the sample are summarized in Table 2. Patients were older, had fewer years of formal education and obtained lower IQs than controls. The gender distribution was similar in the two groups, with a higher proportion of male participants in both cases.

The Cronbach's alpha coefficients for the composite scores of the cognitive tests were as follows, for patients and controls respectively: 0.78 and 0.80 for the attention domain; 0.83 and 0.78 for the processing speed domain; 0.81 and 0.80 for the verbal memory domain; 0.80 and 0.75 for the working memory domain; 0.82 and 0.74 for the executive

functioning domain; and 0.91 and 0.87 for the social cognition domain. All the coefficients indicated moderate-to-high reliability.

Table 3 reports Pearson's correlation coefficients between the functionality scale (SLOF) scores and premorbid, lifetime clinical symptom and cognitive variables. Scores for lifetime manic and depressive syndromes and social cognition were not correlated with any of the functionality variables, and hence they were not included in the regression analyses.

For the hierarchical regression analyses, we used the enter method in each of the three blocks (premorbid, clinical and cognitive variables). We included in each block those variables that correlated significantly with the SLOF dimensions ( $p < 0.05$ ), as shown in Table 3. Lifetime negative syndrome score was the only variable which explained the SLOF dimensions and total score. Neither premorbid features, nor other psychopathological and clinical lifetime dimensions, nor cognitive performance contributed significantly to the variance in SLOF score (Table 4).

Additionally, we divided the sample considering the presence/absence of negative symptoms (considering a cut-off point of 2 in the CASH lifetime ratings of negative symptoms) and the presence/absence of cognitive impairment (considering a GCI z-score of  $-1$  as the cut-off point). Then, SLOF scores in the resulting four groups were compared using multivariate analysis of covariance. That is, since significant

**Table 2**  
Sociodemographic and clinical characteristics of the sample. Means and standard deviations.

	Patients ( $n = 90$ )	Controls ( $n = 65$ )	Student's $t$ or Chi-squared
Age	33.39 (8.27)	30.48 (9.18)	$t = 2.07$ ; $p = 0.04$
Gender (male/female)	59/31	34/31	$\chi^2 = 1.77$ ; $p = 0.18$
Years of education	11.53 (3.02)	13.83 (2.99)	$t = -4.69$ ; $p < 0.001$
IQ	96.13 (11.89)	104.75 (8.05)	$t = -5.07$ ; $p < 0.001$
Age at illness onset	25.19 (7.94)		
Years since illness onset	9.92 (7.74)		
GAF at discharge	62.07 (16.01)		
Lifetime exposure to AP (years)	4.7 (6.05)		
Atypical AP mean daily doses (CPZ equivalents)	390.87 (219.57)		
Diagnoses			
Schizophrenia	39		
Schizoaffective disorder	21		
Bipolar disorder	24		
Depression with psychotic symptoms	2		
Acute psychotic disorder	4		
CASH clinical ratings			
Positive syndrome	1.96 (1.43)		
Negative syndrome	1.96 (1.56)		
Disorganized syndrome	1.47 (1.24)		
Manic syndrome	0.82 (1.16)		
Depressive syndrome	1.56 (1.51)		

IQ: intelligence quotient; GAF: Global Assessment of Functioning; AP: antipsychotics; CPZ: chlorpromazine; CASH: Comprehensive Assessment of Symptoms and History. Bold values are significant at  $p < 0.05$ .

**Table 3**  
Pearson correlations between cognitive domains, symptoms and functional outcome scales.

	SLOF			
	Social	Activities	Work skills	Total
<b>Premorbid</b>				
Premorbid adjustment childhood	−0.32**	−0.30**	−0.26*	−0.32**
Premorbid adjustment adolescence	−0.33**	−0.37**	−0.36**	−0.38**
Premorbid IQ	0.23*	0.25*	0.39**	0.32**
<b>Clinical variables</b>				
Age	−0.09	−0.24*	−0.12	−0.16
Years since illness onset	−0.21*	−0.32**	−0.35**	−0.32**
Lifetime exposure to AP (years)	−0.33**	−0.43**	−0.46**	−0.44**
AP doses	−0.42**	−0.36**	−0.36**	−0.41**
Positive	−0.40**	−0.41**	−0.47**	−0.47**
Negative	−0.56**	−0.60**	−0.71**	−0.69**
Disorganized	−0.46**	−0.50**	−0.51**	−0.53**
Mania	0.20	0.06	−0.06	−0.07
Depression	0.07	0.02	−0.14	−0.02
<b>Cognition</b>				
Attention	0.32**	0.33**	0.38**	0.38**
Processing speed	0.42**	0.42**	0.46**	0.47**
Verbal memory	0.27*	0.20	0.25*	0.26*
Visual memory	0.23*	0.29**	0.34**	0.31**
Working memory	0.20	0.31**	0.37**	0.32**
Executive functions	0.21*	0.27*	0.31**	0.29**
Social cognition	0.02	0.03	0.02	0.02

\*  $p < 0.05$ .

\*\*  $p < 0.01$ .

differences between groups were found in years of education and years since illness onset, these variables were introduced as covariates. This multivariate analysis revealed main effects of presence of lifetime negative symptoms on interpersonal relations ( $F = 22.90$ ,  $p < 0.001$ ), activities of community living ( $F = 25.77$ ,  $p < 0.001$ ), work skills ( $F = 41.79$ ,  $p < 0.001$ ) and total score ( $F = 38.65$ ,  $p < 0.001$ ). No main effects were observed for cognitive impairment, and the interaction between these two factors was not significant for any of the SLOF subscales. These results confirm those obtained with the regression analysis.

#### 4. Discussion

Our results suggest that lifetime negative symptoms, that is, the predominance of negative symptoms over the course of the illness, has greater predictive capacity of psychosocial functioning than cognitive impairment in patients suffering from psychosis. Other lifetime psychopathological dimensions, such as positive, disorganization, manic and depressive dimensions, duration of exposure to antipsychotics, and premorbid adjustment did not enter into the regression analyses.

Moreover, the classification of our sample by the presence of lifetime negative symptoms and cognitive impairment showed that the two groups with predominantly negative symptoms over their lifetime showed poorer psychosocial functioning than the other two groups, which were defined on the basis of predominant cognitive impairment.

Our results are partially in agreement with previous studies. There is extensive literature reporting that functional outcomes are significantly more strongly associated with cognitive impairment than clinical domains in patients with schizophrenia (Bowie et al., 2008; Green, 1996;

Green et al., 2000) and bipolar disorders (Sanchez-Moreno et al., 2009). However, the role of symptoms in the prediction of functional outcome in these patients seems to be somewhat more complex than previously acknowledged since it has recently been proposed that negative symptoms can be mediators between neurocognition and functional outcome (Ventura et al., 2009). Such findings may be explained by the difference between functional capacity and functional performance. That is, we must make a distinction between what a patient is able to do and what he/she actually does (Harvey et al., 2010). The presence of negative symptoms has been more directly related to what the patient actually does (Ventura et al., 2015), while cognitive symptoms have shown to be related to functional outcome through its relationship with functional capacity (what the patient is able to do) (Bowie et al., 2008; Bowie et al., 2006). The scale we employed in this study evaluates patient's real-world performance, and hence it could be that a patient has, for example, the attentional capacity necessary to maintain a social interaction, but the presence of severe abulia is more determinant in the final outcome.

In addition, it seems that the strength of significance of predictors, either psychopathological or cognitive, increases with the length of the follow-up period, indicating that impact of psychopathological dimensions or cognitive deficits on psychosocial functioning might be more pronounced in the long than the short term (Stouten et al., 2014). It has been reported that cognitive impairment increases with illness progression in patients with various types of psychoses (Cuesta et al., 1998) in partial disagreement with longitudinal studies revealing a pattern of relative stability of cognitive impairment over time (Lewandowski et al., 2011).

Considering specific cognitive domains, we found direct associations between functional outcome and all the cognitive domains studied, except for social cognition. Notably, social cognition is considered a separate construct from neurocognition, although they are related (Sergi et al., 2007). There is evidence supporting the view that social cognition mediates the relationship between cognition and functional outcome (Brekke et al., 2005; Vauth et al., 2004), and that social functioning is more strongly related to deficits in social than in non-social cognition in patients with non-affective psychosis (Fett et al., 2011; Green et al., 2004). Although analysis of causal relationships was beyond the scope of our study, we did not find any direct association between social cognition and functional outcome. In interpreting these results, it should be borne in mind that we did not explore all the social cognition dimensions, as we employed the instrument to assess social cognition included in the MATRICS battery (Nuechterlein and Green, 2006). Hence, our results refer to the ability to perform tasks involving emotions and solving emotional problems.

In this work, we explored three different dimensions of functional outcome, since previous literature had reported a differential relationship between cognition, symptoms and functional dimensions. For instance, Leifker et al. (Leifker et al., 2009) and Strassnig et al. (Strassnig et al., 2015) reported that cognitive performance predicted performance of everyday activities, but that negative symptoms were a better predictor of poor social outcomes than other aspects of everyday functioning. Fervaha et al. (Fervaha et al., 2014) reported an equal explanatory power of amotivation and cognitive performance in predicting 1-year longitudinal functioning. In contrast, our results show that the contribution of lifetime negative symptoms to the different functional dimensions minimizes the contribution of premorbid adjustment, positive and disorganized lifetime dimensions, and cognitive functioning.

Functional outcome is the end result of cognition, illness course and premorbid adjustment. Our results show that the presence of negative symptoms over the course of illness might obscure the associations of cognitive impairment and premorbid factors with functional outcomes. And despite the fact that premorbid adjustment variables showed significant correlations with functional outcomes (Table 3), consideration of the lifetime negative dimension resulted in premorbid variables being excluded from the regression analyses.

**Table 4**  
Hierarchical regression analyses.

	Dependent variable	Variables in the model	Beta	p-Value	R <sup>2</sup>
SLOF	Social	Negative syndrome	−1.88	<b>0.001</b>	0.47
	Activities	Negative syndrome	−1.73	<b>0.004</b>	0.47
	Work skills	Negative syndrome	−2.68	<b>&lt;0.001</b>	0.64
	Total	Negative syndrome	−6.26	<b>&lt;0.001</b>	0.60

Bold values are significant at  $p < 0.05$ .

Most studies have shown that there is a much higher frequency of null findings than significant predictive relationships between 'non-negative' psychopathological dimensions and functional outcome. Specifically, disorganization and cognitive impairment but not reality distortion factors were related to psychosocial status (Kurtz et al., 2005). Some research in patients with enduring positive symptoms revealed that they did not differ on any negative symptoms, measures of quality of life or social functioning (Mueser et al., 1991). However, these authors included disorganization symptoms, hindering comparisons with our findings. In addition, research focused on patients with refractory schizophrenia reported consistently poor psychosocial functioning (Remington et al., 2010).

Indeed, cognitive impairment and negative symptoms are more resistant to antipsychotic treatments, compared to positive symptoms (Keshavan et al., in press; Perlick et al., 2008). In addition, the relationship between them has raised interest in research in recent years, considering that both are present since the early phases of psychotic illness and have been related to functional outcome (Foussias and Remington, 2010). A recent study focussed on first-episode schizophrenia spectrum patients showed that improvements over time in general cognitive function, working memory, and verbal learning were significantly mediated by improvements in positive and negative symptomatology. Indeed, BPRS remission score and SANS global alogia were consistently significant in the models, implicating a mediation effect of these symptoms on cognition (Trampush et al., 2015). The study of the relationship between cognition, negative symptoms and psychosocial functioning dimensions is nowadays addressed to the development of therapeutical strategies that have a real impact in patients' real-world functioning (Galderisi et al., 2014; Strassnig et al., 2015). Harvey et al. (2006) considered relevant for treatment development to explore the relationship between cognitive impairment and negative symptoms. They analyzed four explicative models of their relationship, and concluded that they were separable although not independent. Hence, it may be possible to develop treatment strategies addressed to negative symptoms and cognitive impairment separately.

The influence of depressive and manic dimensions in the long-term course of cognitive and psychosocial functioning in psychosis has been little studied. The episodic nature of affective disorders and their pattern of remission differ from that of schizophrenia spectrum disorders. However, in bipolar disorder, a significant impairment in work, family and social life was evidenced beyond the acute phases of the illness (Sanchez-Moreno et al., 2009). Further, cognitive impairments are common in young adults with major depression and anxiety disorders (Castaneda et al., 2008; Snyder, 2013). The specific impact of lifetime affective domains on psychosocial functional outcome of patients with psychosis remains to be determined.

To conclude, our study adds evidence to the role of predominant symptoms over time on psychosocial functioning instead to only cognitive performance. Most studies emphasized cognitive impairment as better predictor of psychosocial functioning neglecting the role of psychopathological dimensions. Our study is in agreement with new evidence reporting a mediating role of symptomatology in psychosocial functioning (Trampush et al., 2015).

## Strengths

To our knowledge, this is the first study to ascertain the relative predictive value of lifetime psychopathological dimensions and cognitive impairment for psychosocial functioning.

## Limitations

Our results must be interpreted taking into account some limitations. The sample consists of patients recruited during a psychotic exacerbation but the assessments took place when patients' had clinically stabilized and cognitive changes are not usually evidenced in the

short- or medium-term in patients with stabilized psychosis. Further, the period considered for the psychopathological dimensions was the whole duration of the illness and it is improbable that recent-episode symptoms were an influencing factor.

We made an estimation of lifetime exposure to antipsychotics, based on robust information obtained from medical records. However, we cannot discard that patients in some periods of their illness have not been adherent to the medications prescribed. This represents a limitation inherent to retrospective studies, that could only be overcome in prospective studies employing laboratory analyses.

Our sample is heterogeneous and it was not sufficiently large to enable us to analyze groups stratified by diagnosis separately, and this limits generalization of our findings to specific diagnoses. However, no definitive evidence has been reported in the literature demonstrating and/or replicating clear demarcations of psychosis subtypes on the basis of external variables not included in diagnostic criteria used for its classification. Moreover, despite patients with schizophrenia and bipolar disorder subgroups showing differences in neurocognitive performance, the same pattern has been found in prediction of functioning irrespective of the DSM-IV or clinical definition used (Simonsen et al., 2010).

## Contributors

Manuel J. Cuesta, María Rosa Elosúa and Victor Peralta designed the study and supervised the draft completion. Ana M. Sánchez-Torres, Ruth Lorente-Omeñaca and Lucía Moreno-Izco collected the cognitive and clinical data, managed the literature searches and performed the data analyses. Ana M. Sánchez-Torres wrote the first draft of the manuscript. All authors contributed to and approved the final draft of the manuscript.

## Role of the funding source

This study was partly funded by the Department of Health of the Government of Navarra (grant 101/11 and 87/2014) and the Carlos III Health Institute of the Spanish Economic Affairs and Competitiveness (ERDF Funds) (11/I/02831 and 14/01621).

## Conflict of interest

None.

## Acknowledgements

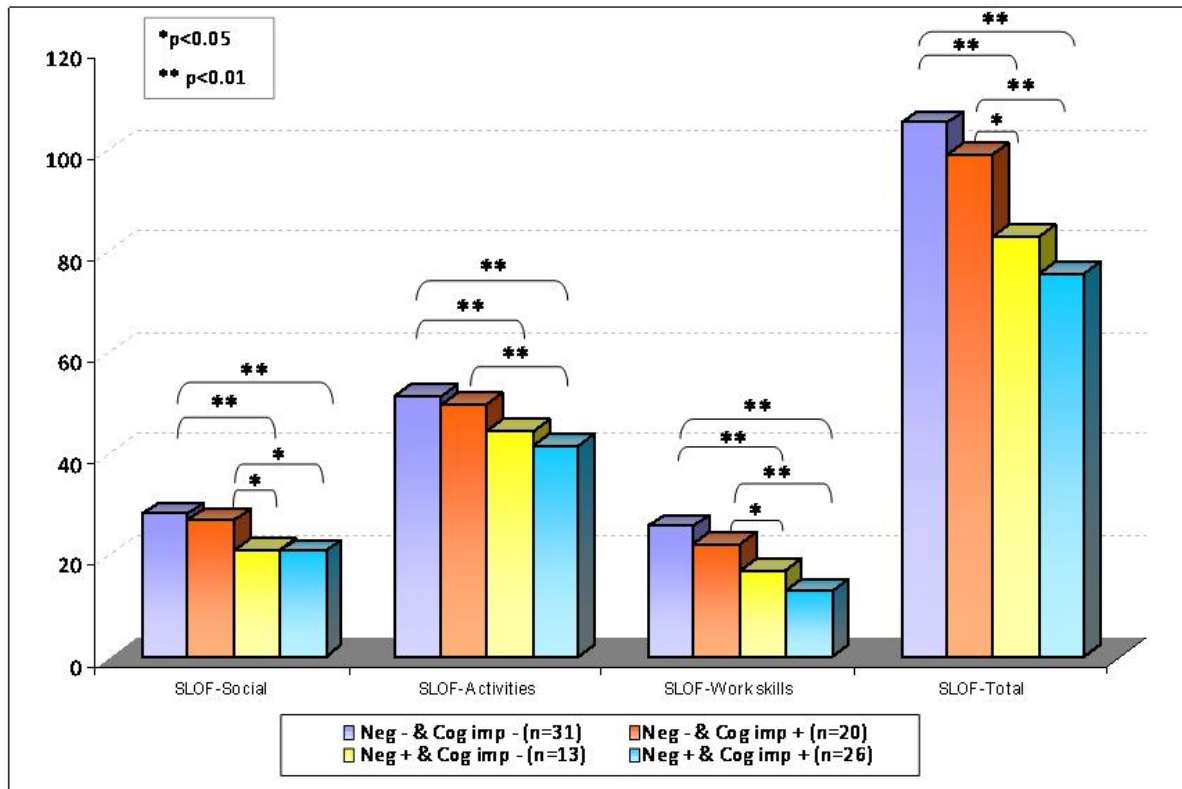
We thank the subjects who took part in this study.

## References

- Allott, K., Liu, P., Proffitt, T.M., Killackey, E., 2011. Cognition at illness onset as a predictor of later functional outcome in early psychosis: systematic review and methodological critique. *Schizophr. Res.* 125 (2–3), 221–235.
- Andreasen, N., 1992. Comprehensive assessment of symptoms and history (CASH): an instrument for assessing diagnosis and psychopathology. *Arch. Gen. Psychiatry* 49, 615–623.
- APA, 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. American Psychiatric Association, Washington.
- Artaloytia, J.F., Arango, C., Lahti, A., Sanz, J., Pascual, A., Cubero, P., Prieto, D., Palomo, T., 2006. Negative signs and symptoms secondary to antipsychotics: a double-blind, randomized trial of a single dose of placebo, haloperidol, and risperidone in healthy volunteers. *Am. J. Psychiatry* 163 (3), 488–493.
- Benedet, M.J., Alejandre, M.A., 1998. *Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense*. TEA Ediciones, Madrid.
- Benedict, R.H.B., 1997. *Brief Visuospatial Memory Test-Revised*. Psychological Assessment Resources, Odessa, FL.
- Bergh, S., Hjorthoj, C., Sorensen, H.J., Fagerlund, B., Austin, S., Secher, R.G., Jepsen, J.R., Nordentoft, M., 2016. Predictors and longitudinal course of cognitive functioning in schizophrenia spectrum disorders, 10 years after baseline: the OPUS study. *Schizophr. Res.* 175 (1–3), 57–63.
- Bowie, C.R., Reichenberg, A., Patterson, T.L., Heaton, R.K., Harvey, P.D., 2006. Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *Am. J. Psychiatry* 163 (3), 418–425.
- Bowie, C.R., Leung, W.W., Reichenberg, A., McClure, M.M., Patterson, T.L., Heaton, R.K., Harvey, P.D., 2008. Predicting schizophrenia patients' real-world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. *Biol. Psychiatry* 63 (5), 505–511.
- Brekke, J., Kay, D.D., Lee, K.S., Green, M.F., 2005. Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 80 (2–3), 213–225.
- Burgess, P., Shallice, T., 1997. *The Hayling and Brixton Tests*. Test manual. Thames Valley Test Company, Bury St Edmunds, UK.
- Cannon-Spoor, H.E., Potkin, S.G., Wyatt, R.J., 1982. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 8 (3), 470–484.

- Castaneda, A.E., Tuulio-Henriksson, A., Marttunen, M., Suvisaari, J., Lonnqvist, J., 2008. A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *J. Affect. Disord.* 106 (1–2), 1–27.
- Cornblatt, B.A., Risch, N.J., Faris, G., Friedman, D., Erlenmeyer-Kimling, L., 1988. The Continuous Performance Test, identical pairs version (CPT-IP): I. New findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Res.* 26, 223–238.
- Craddock, N., Jones, I., Kirov, G., Jones, L., 2004. The Bipolar Affective Disorder Dimension Scale (BADDIS)—a dimensional scale for rating lifetime psychopathology in bipolar spectrum disorders. *BMC Psychiatry* 4, 19.
- Cuesta, M.J., Peralta, V., Zarzuela, A., 1998. Illness duration and neuropsychological impairments in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 33 (3), 141–150.
- Cuesta, M.J., García de Jalon, E., Campos, M.S., Peralta, V., 2009. Cognitive effectiveness of olanzapine and risperidone in first-episode psychosis. *Br. J. Psychiatry* 194 (5), 439–445.
- Fervaha, G., Foussias, G., Agid, O., Remington, G., 2014. Motivational and neurocognitive deficits are central to the prediction of longitudinal functional outcome in schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 130 (4), 290–299.
- Fett, A.K., Viechtbauer, W., Dominguez, M.D., Penn, D.L., van Os, J., Krabbendam, L., 2011. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35 (3), 573–588.
- Foerster, A., Lewis, S., Owen, M., Murray, R., 1991. Pre-morbid adjustment and personality in psychosis. Effects of sex and diagnosis. *Br. J. Psychiatry* 158, 171–176.
- Foussias, G., Remington, G., 2010. Negative symptoms in schizophrenia: avolition and Occam's razor. *Schizophr. Bull.* 36 (2), 359–369.
- Galderisi, S., Davidson, M., Kahn, R.S., Mucci, A., Boter, H., Gheorghie, M.D., Rybakowski, J.K., Libiger, J., Dollfus, S., Lopez-Ibor, J.J., Peuskens, J., Hranov, L.G., Fleischhacker, W.W., 2009. Correlates of cognitive impairment in first episode schizophrenia: the EUFEST study. *Schizophr. Res.* 115 (2–3), 104–114.
- Galderisi, S., Rossi, A., Rocca, P., Bertolino, A., Mucci, A., Bucci, P., Rucci, P., Gibertoni, D., Aguglia, E., Amore, M., Bellomo, A., Biondi, M., Brugnoli, R., Dell'Osso, L., De Ronchi, D., Di Emidio, G., Di Giannantonio, M., Fagiolini, A., Marchesi, C., Monteleone, P., Oldani, L., Pinna, F., Roncone, R., Sacchetti, E., Santonastaso, P., Siracusano, A., Vita, A., Zeppegno, P., Maj, M., Italian Network For Research on, P., 2014. The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World Psychiatry* 13 (3), 275–287.
- Green, M.F., 1996. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am. J. Psychiatry* 153 (3), 321–330.
- Green, M.F., Nuechterlein, K.H., 2004. The MATRICS initiative: developing a consensus cognitive battery for clinical trials. *Schizophr. Res.* 72 (1), 1–3.
- Green, M.F., Kern, R.S., Braff, D.L., Mintz, J., 2000. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? *Schizophr. Bull.* 26 (1), 119–136.
- Green, M.F., Kern, R.S., Heaton, R.K., 2004. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr. Res.* 72 (1), 41–51.
- Golden, C.J., 2007. Stroop. Test de Colores y Palabras. Traducido y adaptado por Departamento I+D de TEA Ediciones. TEA Ediciones, Madrid.
- Heaton, R.K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Kay, G.G., Curtiss, G., 1993. Wisconsin Card Sorting Test (WCST)-CV-64 Psychological Assessment Resources, Odessa, FL.
- Harvey, P.D., Koren, D., Reichenberg, A., Bowie, C.R., 2006. Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? *Schizophr. Bull.* 32 (2), 250–258.
- Harvey, P.D., Wingo, A.P., Burdick, K.E., Baldessarini, R.J., 2010. Cognition and disability in bipolar disorder: lessons from schizophrenia research. *Bipolar Disord.* 12 (4), 364–375.
- Harvey, P.D., Sabbag, S., Prestia, D., Durand, D., Twamley, E.W., Patterson, T.L., 2012. Functional milestones and clinician ratings of everyday functioning in people with schizophrenia: overlap between milestones and specificity of ratings. *J. Psychiatr. Res.* 46 (12), 1546–1552.
- Ho, B.C., Andreasen, N.C., Ziebell, S., Pierson, R., Magnotta, V., 2011. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 68 (2), 128–137.
- Kapur, S., Phillips, A.G., Insel, T.R., 2012. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol. Psychiatry* 17 (12), 1174–1179.
- Keshavan, M.S., Lawler, A.N., Nasrallah, H.A., Tandon, R., 2016. New drug developments in psychosis: Challenges, opportunities and strategies. *Prog. Neurobiol.* (in press).
- Klingberg, S., Wittorf, A., Sickinger, S., Buchkremer, G., Wiedemann, G., 2008. Course of cognitive functioning during the stabilization phase of schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 42 (4), 259–267.
- Kurtz, M.M., Moberg, P.J., Ragland, J.D., Gur, R.C., Gur, R.E., 2005. Symptoms versus neurocognitive test performance as predictors of psychosocial status in schizophrenia: a 1- and 4-year prospective study. *Schizophr. Bull.* 31 (1), 167–174.
- Leifker, F.R., Bowie, C.R., Harvey, P.D., 2009. Determinants of everyday outcomes in schizophrenia: the influences of cognitive impairment, functional capacity and symptoms. *Schizophr. Res.* 115 (1), 82–87.
- Lewandowski, K.E., Cohen, B.M., Ongur, D., 2011. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol. Med.* 41 (2), 225–241.
- Mayer, J.D., Salovey, P., Caruso, D.R., 2009. Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (Spanish version). TEA Ediciones, Madrid.
- Milev, P., Ho, B.C., Arndt, S., Andreasen, N.C., 2005. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *Am. J. Psychiatry* 162 (3), 495–506.
- Mueser, K.T., Douglas, M.S., Bellack, A.S., Morrison, R.L., 1991. Assessment of enduring deficit and negative symptom subtypes in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 17 (4), 565–582.
- Nuechterlein, K.H., Green, M.F., 2006. MCCB: Matrics Consensus Cognitive Battery. Matrics Assessment, Los Angeles.
- Peralta, V., Cuesta, M.J., 2007. A dimensional and categorical architecture for the classification of psychotic disorders. *World Psychiatry* 6 (2), 100–101.
- Peralta, V., Cuesta, M.J., Giraldo, C., Cardenas, A., Gonzalez, F., 2002. Classifying psychotic disorders: issues regarding categorial vs. dimensional approaches and time frame to assess symptoms. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 252 (1), 12–18.
- Perlick, D.A., Rosenheck, R.A., Kaczynski, R., Bingham, S., Collins, J., 2008. Association of symptomatology and cognitive deficits to functional capacity in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 99 (1–3), 192–199.
- Reitan, R., Wolfson, D., 1993. The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and clinical interpretation. Neuropsychology Press, Tucson, AZ.
- Remington, G., Foussias, G., Agid, O., 2010. Progress in defining optimal treatment outcome in schizophrenia. *CNS drugs* 24 (1), 9–20.
- Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Tabares-Seisdedos, R., Torrent, C., Vieta, E., Ayuso-Mateos, J.L., 2009. Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychother. Psychosom.* 78 (5), 285–297.
- Sanchez-Torres, A.M., Basterra, V., Rosa, A., Fananas, L., Zarzuela, A., Ibanez, B., Peralta, V., Cuesta, M.J., 2013. Lifetime cannabis use and cognition in patients with schizophrenia spectrum disorders and their unaffected siblings. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 263 (8), 643–653.
- Schneider, L.C., Struening, E.L., 1983. SLOF: a behavioral rating scale for assessing the mentally ill. *Soc. Work Res. Abstr.* 19 (3), 9–21.
- Sergi, M.J., Rassovsky, Y., Widmark, C., Reist, C., Erhart, S., Braff, D.L., Marder, S.R., Green, M.F., 2007. Social cognition in schizophrenia: relationships with neurocognition and negative symptoms. *Schizophr. Res.* 90 (1–3), 316–324.
- Simonsen, C., Sundet, K., Vaskinn, A., Ueland, T., Romm, K.L., Hellvin, T., Melle, I., Friis, S., Andreasen, O.A., 2010. Psychosocial function in schizophrenia and bipolar disorder: relationship to neurocognition and clinical symptoms. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 16 (5), 771–783.
- Snyder, H.R., 2013. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychol. Bull.* 139 (1), 81–132.
- Stouten, L.H., Veling, W., Laan, W., van der Helm, M., van der Gaag, M., 2014. Psychotic symptoms, cognition and affect as predictors of psychosocial problems and functional change in first-episode psychosis. *Schizophr. Res.* 158 (1–3), 113–119.
- Strassnig, M.T., Raykov, T., O'Gorman, C., Bowie, C.R., Sabbag, S., Durand, D., Patterson, T.L., Pinkham, A., Penn, D.L., Harvey, P.D., 2015. Determinants of different aspects of everyday outcome in schizophrenia: the roles of negative symptoms, cognition, and functional capacity. *Schizophr. Res.* 165 (1), 76–82.
- Swartz, M.S., Perkins, D.O., Stroup, T.S., Davis, S.M., Capuano, G., Rosenheck, R.A., Reimherr, F., McGee, M.F., Keefe, R.S., McEvoy, J.P., Hsiao, J.K., Lieberman, J.A., 2007. Effects of antipsychotic medications on psychosocial functioning in patients with chronic schizophrenia: findings from the NIMH CATIE study. *Am. J. Psychiatry* 164 (3), 428–436.
- Trampush, J.W., Lencz, T., DeRosse, P., John, M., Gallego, J.A., Petrides, G., Hassoun, Y., Zhang, J.P., Addington, J., Kellner, C.H., Tohen, M., Burdick, K.E., Goldberg, T.E., Kane, J.M., Robinson, D.G., Malhotra, A.K., 2015. Relationship of cognition to clinical response in first-episode schizophrenia Spectrum disorders. *Schizophr. Bull.* 41 (6), 1237–1247.
- Vauth, R., Rusch, N., Wirtz, M., Corrigan, P.W., 2004. Does social cognition influence the relation between neurocognitive deficits and vocational functioning in schizophrenia? *Psychiatry Res.* 128 (2), 155–165.
- Ventura, J., Helleman, G.S., Thames, A.D., Koellner, V., Nuechterlein, K.H., 2009. Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Res.* 113 (2–3), 189–199.
- Ventura, J., Subotnik, K.L., Gitlin, M.J., Gretchen-Doorly, D., Ered, A., Villa, K.F., Helleman, G.S., Nuechterlein, K.H., 2015. Negative symptoms and functioning during the first year after a recent onset of schizophrenia and 8 years later. *Schizophr. Res.* 161 (2–3), 407–413.
- Wechsler, D., 1998. Wechsler Memory Scale (WMS-III). The Psychological Corporation, London.
- Wechsler, D., 1999. Wechsler Adult Intelligence Scale III. TEA Ediciones, Madrid.

### 4.3.1. Resultados no publicados



SLOF: *Specific Levels of Functioning*; Neg: Síntomas negativos; Cog imp: Déficits cognitivo

**Figura 1.** Representación gráfica del análisis multivariado de la covarianza, considerando la presencia/ausencia de síntomas negativos a lo largo de la enfermedad y déficits cognitivos actuales.

## 5. DISCUSIÓN

---



Tal y como se comentaba en la introducción, los trastornos psicóticos, con la esquizofrenia a la cabeza, son una de las principales causas de discapacidad. Es por ello que, en las últimas décadas, ha despertado tanto interés el estudio de los factores que se relacionan con la funcionalidad en las psicosis, como es el caso de las alteraciones cognitivas (Bowie et al., 2010; Bowie y Harvey, 2005; Fett et al., 2011; Green, 1996).

En esta tesis doctoral se han abordado dos cuestiones principales: la aplicabilidad de la entrevista CAI-Sp como instrumento de valoración del funcionamiento cognitivo, y la relación entre las alteraciones cognitivas y la funcionalidad en pacientes con trastornos del espectro psicótico.

Con respecto a la primera cuestión, que investigamos en el Estudio 1, nuestros resultados indican que la CAI-Sp puede ser un instrumento adecuado para valorar el déficit cognitivo en la práctica clínica, teniendo en cuenta que en ningún caso sustituye a una evaluación neuropsicológica exhaustiva. Es decir, es una herramienta breve y de fácil aplicación, que puede tener una utilidad en un contexto clínico por sí sola ya que integra dos aspectos de gran importancia para la intervención: el funcionamiento cognitivo y cómo repercute éste en el funcionamiento diario. En otras palabras, proporciona un mapa de cuáles son las áreas cognitivas alteradas y de la necesidad de evaluación e intervención sobre ellas, en función de cómo afectan al día a día del paciente. Por lo tanto, podría ser una herramienta complementaria a la evaluación cognitiva estándar, ya que a pesar de que está muy correlacionada con la evaluación cognitiva (Sánchez-Torres et al., 2016a; Sánchez-Torres et al., 2016b; Ventura et al., 2013; Ventura, Subotnik, Ered, Helleman y Nuechterlein, 2016), también se ha descrito únicamente un 5% de varianza compartida entre la CAI y la MATRICS, lo que sugiere que mide un constructo distinto del funcionamiento cognitivo objetivo (Green et al., 2011).

La CAI fue diseñada para ser administrada a pacientes con esquizofrenia. Así, otro de los aspectos que abordamos en este trabajo es si la CAI-Sp es aplicable a pacientes con un primer episodio de psicosis (PEP) y a pacientes con trastornos psicóticos ya establecidos (No-PEP), incluyendo psicosis afectivas. Nuestros resultados mostraron que la CAI-Sp predecía la presencia de déficits cognitivos en pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia, pero no en pacientes con psicosis afectivas. Además, las puntuaciones de la

CAI-Sp se relacionaron más con las puntuaciones en las funciones cognitivas en pacientes No-PEP, en comparación a los pacientes PEP. Estos resultados contradicen los hallados por Ventura et al. (2016), que incluyeron a pacientes con esquizofrenia con un primer episodio y en fases crónicas. Estos autores encontraron que la CAI podía detectar déficits cognitivos en ambos grupos de pacientes.

En cuanto a la segunda cuestión que planteamos en esta investigación, la relación entre alteraciones cognitivas y funcionamiento psicosocial, estudiamos qué proporción de la varianza del funcionamiento psicosocial es explicada por el rendimiento cognitivo, la CAI-Sp y otras variables premórbidas y clínicas. Esta cuestión la abordamos en los Estudios 2 y 3. Por una parte, incluimos las variables que correlacionaban con la escala de discapacidad DAS-S, en los grupos PEP y no PEP (Estudio 2). En este caso, incluimos la CAI-Sp del evaluador, ya que las correlaciones con la DAS-S eran robustas. En estos análisis se observó que la CAI-Sp, junto a los síntomas negativos y de desorganización, explicaban el mayor porcentaje de varianza de la escala DAS-S, especialmente en el grupo No-PEP.

En el Estudio 3, utilizamos otra escala para evaluar el funcionamiento psicosocial (la escala SLOF) e incluimos la evaluación de factores premórbidos y de las dimensiones psicopatológicas a lo largo de la enfermedad. Observamos que algunas de las variables que correlacionaban con la escala SLOF de funcionamiento psicosocial (ajuste premórbido, CI premórbido, dimensiones psicopatológicas así como otras variables clínicas, y funciones cognitivas), no contribuían significativamente a la varianza explicada del funcionamiento psicosocial, quedando como única variable significativa en los análisis de regresión la presencia de síntomas negativos a lo largo de la enfermedad. Así, la presencia de síntomas negativos persistentes podría menoscabar la influencia de otras variables sobre el funcionamiento. Este hallazgo pone de manifiesto la importancia de abordar los síntomas negativos en los programas de intervención orientados a mejorar la funcionalidad en los trastornos psicóticos.

A continuación se discutirán por separado los resultados obtenidos en los tres estudios que forman esta tesis doctoral.

## 5.1. Estudio 1

Sánchez-Torres, A.M., Elosúa, M.R., Lorente-Omeñaca, R., Moreno-Izco, L., Peralta, V., Ventura, J. y Cuesta, M.J. (2016). Using the cognitive assessment interview to screen cognitive impairment in psychosis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 266, 629–637. doi: 10.1007/s00406-016-0700-y

El objetivo principal de este estudio fue evaluar si la entrevista CAI-Sp podía ser un instrumento adecuado para detectar déficits cognitivos en una muestra de pacientes con psicosis, comparándola con un instrumento breve de detección de alteraciones cognitivas (SCIP-S). Además, analizamos las propiedades psicométricas de la CAI-Sp en nuestra muestra de pacientes.

Como principal hallazgo de este estudio, destacamos que la entrevista CAI-Sp resultó útil para detectar déficits cognitivos en los pacientes. También observamos que demostró una adecuada fiabilidad y validez para evaluar las alteraciones cognitivas teniendo en cuenta su impacto en el funcionamiento en el día a día de los pacientes.

La información aportada por los pacientes sobre sus dificultades cognitivas fue útil al evaluador para realizar su juicio acerca del impacto del déficit cognitivo en el funcionamiento diario de los pacientes, incluso en aquellos casos en los que no existía un informante (familiar/cuidador) disponible para realizar la entrevista. Otros estudios que han utilizado la CAI, han destacado la dificultad de los pacientes para valorar subjetivamente su funcionamiento, encontrando discrepancias significativas con el juicio del evaluador (Durand et al., 2015; Gould et al., 2015). No obstante, hay que destacar que la CAI no es una herramienta de valoración subjetiva, ya que el evaluador debe realizar un juicio experto basado en la información aportada por el paciente y el informante, además de otras fuentes de información disponibles (Bilder, Ventura, Reise y Keefe, 2008).

La exploración de las características psicométricas de la escala es imprescindible para considerarla como una herramienta a utilizar en la práctica clínica. Nuestros resultados objetivaron que, en una muestra de pacientes con trastornos psicóticos (heterogénea en

cuanto a duración de la enfermedad y diagnóstico), las puntuaciones de los pacientes y los familiares/cuidadores se distribuyeron en torno a un pequeño rango de puntuaciones bajas, que indican una menor percepción de déficits. Sin embargo, las puntuaciones de los evaluadores mostraron una mayor dispersión, indicando que detectaban mayor presencia de alteraciones en los pacientes. Estos resultados refuerzan la idea de que la CAI-Sp no es un instrumento de rendimiento cognitivo subjetivo, sino que el evaluador debe tener en cuenta, además de la información proporcionada por el paciente y su familiar/cuidador, otras fuentes de información disponibles, como por ejemplo la historia clínica o su referente clínico en otros recursos ambulatorios (psiquiatra, psicólogo, terapeuta ocupacional, trabajador social, etc.).

La CAI-Sp también fue administrada a los controles. Se observó, en este caso, un efecto suelo. Esto era esperable, ya que la escala fue diseñada específicamente para su uso en pacientes con esquizofrenia y, por lo tanto, pretende encontrar aspectos disfuncionales en el día a día de los pacientes. Así pues los controles, por definición, no deberían mostrar dificultades cognitivas en relación a las situaciones de la vida diaria que plantea la escala.

La CAI-Sp se relacionó también con los resultados en un test de rendimiento cognitivo objetivo como el SCIP-S. Esta asociación indica que la información proporcionada por el paciente y familiar/cuidador resultó útil al clínico para establecer un juicio acertado sobre el estado cognitivo del paciente. Sin embargo, el análisis por separado de los resultados de los pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia y psicosis afectivas, mostró que la CAI-Sp predecía la presencia de déficits cognitivos en los primeros, pero no en los segundos. Estas diferencias pueden tener una doble lectura. Por una parte, los pacientes con psicosis afectivas podrían presentar menos alteraciones cognitivas con respecto a los pacientes con trastornos esquizofrénicos, como está ampliamente descrito en la literatura (Cuesta et al., 2015; Depp et al., 2007; Hill et al., 2004; Krabbendam et al., 2005; Reichenberg et al., 2009; Schretlen et al., 2007). Sin embargo, los dos grupos de pacientes no mostraron diferencias significativas en los rendimientos en el SCIP-S. Por otra parte, la ausencia de relación entre la CAI-Sp y el SCIP-S en pacientes con psicosis afectivas podría ser explicada debido a la repercusión que las alteraciones cognitivas tienen sobre su funcionamiento. Los pacientes con psicosis afectivas, según nuestros resultados, a pesar de

presentar alteraciones cognitivas objetivadas mediante el SCIP-S, presentan menos dificultades en el funcionamiento diario debido a estas alteraciones. Se podría decir que poseen más estrategias o habilidades para compensar los déficits. No obstante, también podría deberse a una menor presencia de sintomatología en el grupo de pacientes con psicosis afectivas. Como muestra la Tabla suplementaria 2 (apartado 4.1.2, resultados no publicados), los pacientes con psicosis afectivas presentaban menor gravedad de síntomas positivos, negativos y maníacos de manera significativa en comparación a los pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia. Puesto que los síntomas también juegan un papel importante en la funcionalidad, especialmente los negativos (Peña et al., 2012; Sánchez-Torres et al., 2017; Ventura et al., 2009), es posible que los pacientes con psicosis afectivas refirieran una menor repercusión de los déficits cognitivos en su día a día debido a una menor presencia a su vez de sintomatología clínica.

La CAI fue diseñada como medida co-primaria del funcionamiento cognitivo, con el objetivo de ser utilizada en ensayos clínicos de fármacos para la mejora de la cognición (Ventura et al., 2010; Ventura et al., 2013). Nuestros resultados apoyan, además, el uso de la CAI-Sp como herramienta de evaluación de los déficits cognitivos en la práctica clínica, con el objetivo de evaluar cómo afectan los déficits cognitivos en el día a día de los pacientes. No obstante, es importante remarcar que la CAI-Sp no puede sustituir a una evaluación neuropsicológica. De hecho, la información que ofrece está relacionada con el rendimiento cognitivo objetivo, pero es complementaria a éste, tal y como señalan los creadores de la escala (Ventura et al., 2010). Se puede concluir que la CAI mide un constructo distinto del funcionamiento cognitivo objetivo (Green et al., 2011), por lo que su uso en la práctica clínica iría destinado a obtener un mapa general del funcionamiento cognitivo en tanto en cuanto afecte al funcionamiento diario del paciente, para así poder evaluar más detenidamente las funciones de interés y establecer unas pautas o una intervención más exhaustiva.

## 5.2. Estudio 2

Sánchez-Torres, A.M., Elosúa, M.R., Lorente-Omeñaca, R., Moreno-Izco, L., Peralta, V. y Cuesta, M.J. (2016). The Cognitive Assessment Interview: A comparative study in first episode and chronic patients with psychosis. *Schizophrenia Research*, 17, 80–85. doi: 10.1016/j.schres.2016.08.028.

En este trabajo, nos planteamos explorar de nuevo la aplicabilidad de la CAI-Sp como instrumento de evaluación de las alteraciones cognitivas aunque, en esta ocasión, en dos muestras de pacientes (PEP y no-PEP) y utilizando una amplia batería de tests neuropsicológicos para ver la relación entre la CAI-Sp y los tests. Además, se estudió la relación de la CAI-Sp con una escala de funcionamiento, la DAS-S.

El principal hallazgo de este estudio fue la asociación de la CAI-Sp con el rendimiento cognitivo y el funcionamiento psicosocial en el grupo de pacientes no-PEP. En concreto, puntuaciones más altas en la CAI-Sp correlacionaron significativamente con peores rendimientos en todas las funciones cognitivas exploradas, excepto en memoria verbal y cognición social. En el grupo de pacientes PEP, sin embargo, se observó un menor número de correlaciones significativas entre la CAI-Sp y el rendimiento cognitivo (ver Tabla 3 del Estudio 2). Los pacientes del grupo PEP presentaron mejores rendimientos en velocidad de procesamiento, atención y cognición social que los del grupo No-PEP. También mostraron menor deterioro a nivel funcional, evaluado con la escala DAS-S. Así, como sería esperable, los pacientes en fases iniciales de la enfermedad, mostraron un mejor funcionamiento tanto a nivel cognitivo como psicosocial. Y esto se reflejó también en las puntuaciones en la CAI-Sp.

En cuanto a la clínica, la correlación más alta se dio entre las puntuaciones de la CAI-Sp y los síntomas negativos, tanto en el grupo PEP como en el No-PEP. Sin embargo, la mayoría de correlaciones entre la CAI-Sp y el rendimiento cognitivo se mantuvieron aun teniendo en cuenta los síntomas, lo que indica que esta asociación fue independiente del estado clínico de los pacientes.

Apenas se encontraron correlaciones significativas entre el funcionamiento psicosocial y el rendimiento cognitivo en los tests, aunque sí que se relacionó con las

puntuaciones de la CAI-Sp (*rho* de Spearman en valores entre 0.40 y 0.65). De hecho, las puntuaciones de la entrevista del evaluador en la CAI-Sp explicaron entre un 13 y un 58% de la varianza de las puntuaciones de la DAS-S en ambos grupos de pacientes, junto a los síntomas negativos y desorganizados, que también contribuyeron a la varianza explicada, especialmente en el grupo de pacientes No-PEP.

En cuanto al rendimiento cognitivo objetivo, únicamente la cognición social contribuyó a la varianza explicada del ítem de cuidado personal de la DAS-S, junto a la puntuación de la CAI-Sp del evaluador. Sin embargo, concluimos que se trataba de una asociación espuria ya que, según los resultados del análisis de regresión, una mejor puntuación en cognición social contribuía a un peor cuidado personal en el grupo No-PEP.

Existen pocos estudios previos que hayan utilizado la CAI para evaluar la cognición, y en ningún caso se habían incluido pacientes con psicosis afectivas (Durand et al., 2015; Gould et al., 2015; Ventura et al., 2010; Ventura et al., 2013; Ventura et al., 2016). Los estudios de Durand y Gould se centraron en valorar la fiabilidad de la autoevaluación en cuanto a la valoración del déficit cognitivo y del funcionamiento por parte de los pacientes. Sus resultados mostraron una asociación de las puntuaciones de la CAI con una escala de funcionamiento psicosocial, pero únicamente las puntuaciones de la entrevista del evaluador. En cambio, nuestros resultados están en la línea de los resultados de los trabajos de Ventura et al. (2010; 2013; 2016), aunque únicamente en referencia a los grupos de pacientes No-PEP. Ventura et al. (2010; 2013; 2016) describen correlaciones medias-altas entre la CAI y la puntuación global batería MATRICS, en tres muestras de pacientes con esquizofrenia. Nuestros resultados muestran correlaciones incluso mayores entre la CAI-Sp y el índice de cognición global, que además, demostraron ser independientes de la presencia de sintomatología en el grupo de pacientes No-PEP. Además, exploramos por separado las distintas funciones cognitivas, encontrando también correlaciones significativas entre la CAI-Sp y todas las funciones cognitivas estudiadas, excepto la cognición social.

A nivel conceptual, la neurocognición implica procesos mentales relativamente neutros a nivel afectivo, mientras que la cognición social implica habilidades meta-cognitivas y de interpretación social. Estudios recientes consideran a la cognición social como un constructo distinto de la neurocognición (Mehta et al., 2013; Sergi et al., 2007), que tiene un

papel mediador entre la cognición y la funcionalidad (Schmidt, Mueller y Roder, 2011). Nuestros resultados en cuanto a la cognición social, además, deben ser interpretados teniendo en cuenta el instrumento utilizado (la sección de manejo emocional del Test de Inteligencia Emocional de Mayer-Salovey-Caruso, MSCEIT), que evalúa únicamente un componente de la cognición social.

En referencia a las discrepancias halladas en nuestros resultados en el grupo PEP con respecto a los de Ventura et al. (2016), cabe señalar las diferencias entre ambos trabajos para comprender las diferentes conclusiones de ambos. Ventura et al. (2016) observan correlaciones similares entre la CAI y medidas de evaluación cognitiva, capacidad funcional y funcionamiento psicosocial en dos muestras de pacientes con esquizofrenia (crónicos y PEP). Concluyen que la CAI puede detectar déficits cognitivos desde las fases tempranas de la esquizofrenia, a diferencia de lo que observamos en nuestra muestra. Sin embargo, en nuestro trabajo el tiempo desde el inicio de los síntomas psicóticos fue menor (2.52 meses frente a los 7.7 meses del estudio de Ventura et al.), las puntuaciones en la CAI-Sp fueron también menores (indicando un menor impacto de los déficits cognitivos sobre la funcionalidad) y las alteraciones cognitivas con respecto al grupo control también fueron menores (en torno a 0.5-1 desviación típica por debajo de la media de los controles, respecto a >2 desviaciones típicas en el estudio de Ventura et al.). Estas características de la muestra están muy relacionadas entre sí. Dado que para puntuar la CAI-Sp se consideró el típico nivel de funcionamiento durante el año previo, es posible que las dificultades no aparecieran hasta semanas o incluso días previos a la aparición de los síntomas. En estos casos, entonces, la CAI-Sp no reflejaría dificultades cognitivas suficientemente graves como para causar un impacto sobre la funcionalidad del paciente. Además, nuestra muestra fue heterogénea en cuanto a diagnósticos, como ya se ha comentado previamente. Por todo ello, nuestros resultados sugieren que la CAI-Sp puede ser adecuada para valorar el funcionamiento cognitivo en pacientes con un PEP únicamente si consideramos para su puntuación un periodo de tiempo reciente al episodio, donde pueda observarse el impacto real de las alteraciones cognitivas sobre el funcionamiento.

Otro aspecto importante de este trabajo es el papel de los síntomas en la relación de la cognición con el funcionamiento. Observamos que los síntomas negativos contribuyeron a



las puntuaciones de funcionamiento ocupacional, funcionamiento social y puntuación total de la DAS-S, junto a las puntuaciones de la CAI-Sp en el grupo No-PEP. En el grupo PEP, únicamente los síntomas de desorganización contribuyeron a la varianza explicada del funcionamiento ocupacional, junto a la CAI-Sp. Estos resultados apoyan la contribución de la CAI-Sp a la valoración del funcionamiento en relación con el funcionamiento cognitivo. Sin embargo, también ponen de manifiesto la estrecha relación de los síntomas (especialmente los negativos) con la cognición y la funcionalidad, como también se ha descrito en otros trabajos (Bhagyavathi et al., 2015; Lin et al., 2013; Ventura et al., 2015). También en estudios que han utilizado la escala SCoRS (una de las escalas matriz de la CAI) se ha descrito esta asociación de cognición y síntomas negativos como predictores de la funcionalidad. Por ejemplo, Cruz et al. (2016) encuentran que el funcionamiento cognitivo evaluado con la SCoRS es un predictor de calidad de vida en pacientes con síntomas negativos severos, aunque en los pacientes con síntomas negativos leves éstos eran un predictor de mejor calidad de vida independientemente del funcionamiento cognitivo. La CAI-Sp se diseñó para no tener en cuenta los síntomas, aunque es difícil desentrañar qué efectos sobre la funcionalidad son consecuencia de los síntomas o de las alteraciones cognitivas. También los síntomas afectivos se relacionaron con las puntuaciones en la CAI-Sp y en la DAS-S, aunque en los análisis de regresión no contribuyeron a la varianza de la escala de funcionalidad. Los síntomas de manía se relacionaron positivamente (es decir, a más sintomatología maníaca, mejor funcionamiento) con la CAI-Sp del paciente y el evaluador en el grupo No-PEP. Esta asociación es congruente con los mejores perfiles de funcionamiento cognitivo descritos en la literatura en pacientes con trastorno bipolar y psicosis afectivas (Depp et al., 2007; Reichenberg et al., 2009).

En resumen, la CAI-Sp mostró mejores resultados para valorar el déficit cognitivo en el grupo de pacientes No-PEP que en el grupo de pacientes PEP. Además, en el grupo No-PEP el porcentaje de varianza explicada de la escala de funcionalidad fue también mayor en el grupo No-PEP. En los pacientes con un PEP, es posible que el tiempo desde que aparecieron los déficits cognitivos no haya sido suficiente como para observar (ni el propio paciente ni su entorno) una afectación en sus actividades diarias, más allá de la propia disrupción que supone padecer los síntomas propios del primer episodio de psicosis. Por

ello, al valorar el funcionamiento predominante durante el año anterior, es posible que la CAI-Sp no pueda detectar estas dificultades en la mayoría de pacientes con un PEP.

En conclusión, nuestros resultados sugieren que la CAI-Sp podría ser un instrumento útil para aplicar en la práctica clínica con pacientes con trastornos psicóticos ya instaurados, en las ocasiones en que por cuestiones de tiempo o de falta de personal especialista en evaluación cognitiva no se pueda realizar una evaluación neuropsicológica exhaustiva. Es decir, no sustituye a la evaluación neuropsicológica, pero sí puede dar información al clínico acerca del estado cognitivo del paciente y de cómo le afecta a su día a día. El clínico puede incorporar esta información a la toma de decisiones en lo referente al tratamiento, a la necesidad de una evaluación más completa o a otras intervenciones que incidan sobre aspectos funcionales.

### 5.3. Estudio 3

Sánchez-Torres, A.M., Elosúa, M.R., Lorente-Omeñaca, R., Moreno-Izco, L., Peralta, V. y Cuesta, M.J. (2017). Lifetime psychopathological dimensions, cognitive impairment and functional outcome in psychosis. *Schizophrenia Research*, 179, 30–35. doi: 10.1016/j.schres.2016.10.002.

En este trabajo incidimos en la relación entre aspectos premórbidos, los síntomas clínicos presentes a lo largo de la enfermedad, el tratamiento farmacológico y las alteraciones cognitivas sobre el funcionamiento de un grupo de pacientes con trastornos del espectro psicótico. En concreto, calculamos las correlaciones de estas variables con una escala de funcionamiento (SLOF), para después analizar el valor predictivo de aquellas variables que correlacionaban significativamente mediante un análisis de regresión jerárquica.

El principal hallazgo de este trabajo fue que la presencia de síntomas negativos a lo largo de la enfermedad fue la única variable que explicó el funcionamiento psicosocial en el grupo de pacientes estudiado, con un porcentaje de varianza explicada entre el 47 y el 64%.

A pesar de que otras variables premórbidas, clínicas y cognitivas mostraron correlaciones significativas con la funcionalidad (ver Tabla 3, Estudio 3), ninguna de ellas resultó significativa al introducirlas en los análisis de regresión.

La clasificación posterior de los pacientes en función de la presencia o ausencia de síntomas negativos a lo largo de la enfermedad y de déficits cognitivos confirmó los hallazgos de los análisis de regresión, ya que los grupos que presentaban síntomas negativos no mostraron diferencias en la escala de funcionalidad, independientemente de la presencia de déficits cognitivos (ver Figura 1, apartado 4.3.1 de resultados no publicados).

Estos resultados se pueden interpretar considerando la diferenciación entre la capacidad funcional y la funcionalidad real; es decir, entre lo que el paciente es capaz de hacer y lo que en realidad hace, tal y como proponen (Harvey, Wingo, Burdick y Baldessarini, 2010). El funcionamiento cognitivo se relacionaría con lo que el paciente es

capaz de hacer (Bowie et al., 2008a; Bowie et al., 2006), mientras que los síntomas negativos están más relacionados con lo que el paciente hace (Ventura et al., 2015). Un ejemplo de esto sería un paciente que tiene una adecuada capacidad atencional para seguir una conversación, pero la presencia de abulia provocan que no salga de casa para relacionarse.

Al margen de los síntomas negativos, también otras variables correlacionaron significativamente con la funcionalidad. En concreto, observamos que todas las funciones cognitivas estudiadas, excepto la cognición social, se relacionaron con las subescalas de la SLOF. Mayores puntuaciones en atención, velocidad de procesamiento, memoria verbal y visual, funciones ejecutivas y memoria operativa se relacionaron con un mejor funcionamiento social, en actividades comunitarias y habilidades laborales. La cognición social aparece de nuevo, como en el Estudio 2 (Sánchez-Torres et al., 2016a), como un constructo a parte del resto de funciones cognitivas, con un papel mediador entre cognición y funcionalidad (Brekke, Kay, Lee y Green, 2005; Sergi et al., 2007; Vauth, Rusch, Wirtz y Corrigan, 2004). Además, otros estudios relacionan la cognición social más estrechamente con los aspectos sociales del funcionamiento de los pacientes con psicosis no afectivas (Fett et al., 2011; Green, Kern y Heaton, 2004). En nuestra muestra, la cognición social no se relacionó con la subescala de funcionamiento social de la SLOF, aunque es cierto que es un concepto amplio que incluye distintos procesos y de los cuales nosotros únicamente evaluamos el manejo emocional (capacidad de realizar tareas y tomar decisiones utilizando las emociones).

Nuestros resultados no mostraron una relación diferencial entre las distintas áreas cognitivas y de funcionamiento, ya que la predominancia del poder explicativo de los síntomas negativos prevaleció a cualquier otra relación significativa. Aunque aún no se han establecido predictores específicos de las diferentes áreas funcionales de manera contundente (Green et al., 2015), algunos estudios han descrito en sus resultados determinadas asociaciones significativas (González-Blanch et al., 2010; Nuechterlein et al., 2011). Por ejemplo, Fu, Czajkowski, Rund y Torgalsboen (2017) describen los déficits en atención y memoria operativa verbal como predictores cognitivos de un peor funcionamiento social a los 4 años del primer episodio en pacientes con esquizofrenia.

También encuentran una asociación entre atención, memoria operativa verbal y razonamiento/resolución de problemas. Otros estudios observaron que el rendimiento cognitivo predecía el funcionamiento en las actividades de la vida diaria, y que los síntomas negativos predecían mejor el funcionamiento social que cualquier otra área del funcionamiento (Leifker, Bowie y Harvey, 2009; Strassnig et al., 2015).

Los factores premórbidos analizados en este estudio (ajuste premórbido en la infancia y adolescencia, y CI premórbido), a pesar de las correlaciones significativas observadas con el funcionamiento psicosocial, tampoco fueron predictores del funcionamiento según los análisis de regresión. Los factores premórbidos (peor ajuste premórbido y alteraciones del neurodesarrollo), junto a la gravedad de los síntomas negativos y una mayor duración de la psicosis no tratada, se han relacionado con un peor pronóstico clínico, cognitivo y funcional en pacientes con psicosis de inicio temprano (Díaz-Caneja et al., 2015). Otro estudio realizado en una amplia muestra de pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar y trastorno depresivo mayor ha descrito un pobre funcionamiento y ajuste laboral y social premórbidos como correlatos comunes a los tres trastornos con el pronóstico funcional (Gade et al., 2015). Es posible que en nuestra muestra, que está formada por pacientes con una media de casi 10 años desde el inicio de la enfermedad, la presencia de sintomatología negativa persistente tenga más peso sobre el funcionamiento actual que el ajuste premórbido, aunque efectivamente estén correlacionadas.

También los síntomas positivos y desorganizados correlacionaron significativamente con la escala de funcionalidad. Sin embargo, en los análisis de regresión los síntomas negativos tuvieron más peso. Los síntomas positivos y de desorganización suelen responder mejor al tratamiento farmacológico que los síntomas negativos y los déficits cognitivos (Keshavan, Lawler, Nasrallah y Tandon, 2016; Tandon et al., 2013; Tandon, Nasrallah y Keshavan, 2010), y de ahí que su presencia sí que se relacione con la funcionalidad, pero lo que realmente explique las dificultades en el funcionamiento, por su persistencia, sean los síntomas negativos. No obstante, estudios con pacientes en remisión clínica indican que no es condición suficiente, aunque sí necesaria para conseguir una recuperación funcional; en parte, porque los criterios de remisión no contemplan otros aspectos como las alteraciones

cognitivas (Remington, Foussias y Agid, 2010).

En los últimos años se ha ido observando un aumento del interés del estudio conjunto de la cognición y los síntomas negativos, ya que ambos están presentes desde fases tempranas de las psicosis, son resistentes al tratamiento farmacológico y están muy relacionados con el pronóstico funcional (Foussias y Remington, 2010; Harvey et al., 2006). Se atribuye un papel mediador a los síntomas negativos en la relación entre la cognición y la funcionalidad (Ventura et al., 2009). En un estudio longitudinal de Trampush et al. (Trampush et al., 2015) la mejoría en el funcionamiento cognitivo general, aprendizaje verbal y memoria operativa estuvo mediado por la disminución de los síntomas positivos y negativos. Nuestros resultados ponen de manifiesto la importancia de los síntomas negativos presentes a lo largo de la enfermedad en relación al funcionamiento de los pacientes, dejando fuera de los análisis al funcionamiento cognitivo y a otras variables clínicas y premórbidas. Estos hallazgos se traducen en un interés reciente en investigar estrategias terapéuticas que aborden de manera conjunta los déficits cognitivos y los síntomas negativos para mejorar el funcionamiento psicosocial (Galderisi et al., 2014; Strassnig et al., 2015).

Los síntomas afectivos han sido menos estudiados en relación al pronóstico funcional. Los trastornos afectivos tienen un patrón episódico, con mayores tasas de remisión que los trastornos del espectro de la esquizofrenia. No obstante, los pacientes con depresión mayor y trastornos de ansiedad pueden presentar alteraciones cognitivas (Castaneda, Tuulio-Henriksson, Marttunen, Suvisaari y Lonqvist, 2008; Snyder, 2013), que a su vez se relacionan con un peor funcionamiento general (MacQueen y Memedovich, 2017). Por ejemplo, aunque la respuesta al tratamiento es elevada en el trastorno bipolar, también existe un alto porcentaje de pacientes que presentan un deterioro funcional significativo (McMurrich et al., 2012), que se mantiene más allá del primer episodio (Sánchez-Moreno et al., 2009). Chang et al. (2016) observaron que los pacientes con un primer episodio psicótico de tipo maníaco, a pesar de presentar más síntomas positivos al inicio del estudio y un mayor número de hospitalizaciones que un grupo de pacientes con un primer episodio de tipo esquizofrénico, presentaban mejor funcionalidad a los 3 años del episodio. De hecho, la pertenencia al grupo de pacientes con primer episodio de manía fue una variable predictora

en sí misma de mejor pronóstico funcional. El papel de la presencia de síntomas afectivos a lo largo de la enfermedad y su relación con las alteraciones cognitivas y la funcionalidad está, sin embargo, todavía por determinar.

## 6. LIMITACIONES

---

Los resultados de esta tesis doctoral deben ser interpretados teniendo en cuenta las siguientes limitaciones:

### **6.1. Limitaciones relativas a la muestra**

Los artículos que componen esta tesis doctoral, como se explicaba en el apartado de Metodología, han sido realizados en el contexto de tres proyectos de investigación financiados. El diseño de reclutamiento de estos proyectos fue naturalístico, es decir, se incluía a los pacientes que ingresaban de manera consecutiva en el Servicio de Psiquiatría del Complejo Hospitalario de Navarra que cumplían los criterios de inclusión y aceptaban participar en el estudio. La muestra es, por lo tanto, heterogénea a nivel diagnóstico, por lo que las agrupaciones en este sentido dieron lugar a que los grupos estuvieran desequilibrados en lo que a tamaño muestral se refiere. Algunos revisores en el proceso de publicación de los artículos han señalado este hecho como una limitación; sin embargo, el muestreo naturalístico nos garantiza obtener una muestra representativa de la población clínica con trastornos psicóticos. No fue, por lo tanto, un objetivo de nuestros estudios realizar grupos diagnósticos estancos. Además, no hay evidencia de diferencias cualitativas en los perfiles cognitivos entre los diferentes grupos diagnósticos (Cuesta et al., 2015; Reichenberg et al., 2009).

### **6.2. Limitaciones relativas al diseño**

Un aspecto común a los tres estudios es el diseño transversal. En este sentido, un diseño longitudinal hubiera sido interesante, para valorar la estabilidad de los hallazgos en relación a la CAI-Sp (especialmente en el caso de los pacientes con un PEP). En el Estudio 3 se evaluó la presencia de sintomatología y la exposición a antipsicóticos a lo largo de la enfermedad de manera retrospectiva; un diseño longitudinal hubiera sido deseable en este sentido, especialmente en el caso de los antipsicóticos, ya que aunque revisáramos las prescripciones, no podemos asegurar que no existiera en algún caso o periodo una mala



adherencia al tratamiento. Aún y todo, un diseño longitudinal sólo garantizaría una mejor calidad de la información recogida con respecto al tratamiento en el caso de que se realizara una medición precisa de los niveles de fármaco en sangre. Por otra parte, contábamos con la ventaja de pertenecer a una comunidad pequeña, en la que la información clínica está informatizada y en la que la mayoría de ingresos psiquiátricos hospitalarios de nuestra zona tienen lugar en el Servicio de Psiquiatría del Complejo Hospitalario de Navarra. Esto supone un conocimiento cercano de los pacientes por parte del personal sanitario, un fácil acceso a la familia y también a los profesionales de referencia, lo que nos facilitó la tarea a la hora de realizar la evaluación clínica retrospectiva de las dimensiones psicopatológicas y de recoger información respecto a las prescripciones farmacológicas.

### **6.3. Limitaciones relativas a los instrumentos de medida**

En los Estudios 1 y 2, se utilizó la CAI-Sp como instrumento de evaluación del impacto de los déficits cognitivos sobre el funcionamiento. Nuestros resultados mostraron bajas puntuaciones medias en los pacientes evaluados, en comparación a otros estudios (Ventura et al., 2013; Ventura et al., 2016). Se podría pensar, por lo tanto, que nuestra muestra no era representativa de pacientes con trastornos psicóticos crónicos, o bien que la CAI-Sp no fue lo suficientemente sensible para captar el impacto de los déficits cognitivos en el día a día de los pacientes. Sin embargo, se demostró que incluso con puntuaciones bajas, la CAI-Sp se asoció al rendimiento cognitivo evaluado con una escala breve de valoración de alteraciones cognitivas (SCIP) y con una batería de tests más amplia. Las bajas puntuaciones pueden deberse a la heterogeneidad diagnóstica de la muestra, en la que los pacientes con psicosis afectivas y otras psicosis mostraron puntuaciones significativamente inferiores a las de los pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia (ver Tabla Suplementaria 1, Estudio 1). También, en el Estudio 2, los pacientes con un primer episodio obtuvieron puntuaciones inferiores a los pacientes con trastornos ya instaurados (ver Tabla 1, apartado de Metodología).

Otra limitación en relación a la CAI-Sp fue su utilización en el grupo control. No contamos con un informante para evaluar a los controles porque consideramos que los

controles, por definición, serían capaces de dar información fiable de su estado cognitivo y su repercusión en su actividad diaria (el efecto suelo observado en la escala confirma este hecho). Además, la información sociodemográfica aportada en relación a los hitos vitales acordes a su edad, nos aportó un punto de anclaje externo para evaluar en cierto modo el funcionamiento de los participantes.

## 7. CONCLUSIONES

---

- 7.1.** La CAI-Sp es un instrumento válido para detectar déficits cognitivos en el contexto de su impacto en la vida diaria de pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia, aunque no es válida para evaluar pacientes con psicosis afectivas.
- 7.2.** Las puntuaciones de la CAI-Sp de los pacientes correlacionaron significativamente con las de los cuidadores, lo que demuestra que los pacientes tienen una adecuada capacidad para valorar sus dificultades cognitivas en las actividades de la vida diaria.
- 7.3.** Las puntuaciones de la CAI-Sp en el grupo de pacientes sin informante disponible correlacionó significativamente con el criterio del evaluador, de igual forma que en el grupo de pacientes con informante disponible. La información aportada por los pacientes en la CAI-Sp permite al clínico evaluar de forma fiable el déficit cognitivo del paciente, incluso en el caso en que no haya un familiar o cuidador disponible.
- 7.4.** La evaluación de las alteraciones cognitivas mediante la CAI-Sp correlacionó significativamente con la evaluación neuropsicológica estandarizada, proporcionando al clínico una herramienta de evaluación del funcionamiento cognitivo del paciente en relación a sus dificultades en las actividades diarias.
- 7.5.** Los pacientes presentaron alteraciones cognitivas evaluadas con la CAI-Sp, que se relacionaron significativamente con un peor funcionamiento en las áreas de cuidado personal, funcionamiento ocupacional, familiar y social tanto en los pacientes con trastornos psicóticos de más de un episodio como en los de primer episodio. De hecho, las puntuaciones de la CAI-Sp del evaluador contribuyeron significativamente a la varianza explicada de todas las áreas del funcionamiento de la escala DAS-S en los dos grupos.
- 7.6.** La CAI-Sp correlacionó negativamente con un mayor número de funciones cognitivas de la evaluación neuropsicológica estandarizada en los pacientes con más de un episodio psicótico que en los pacientes con un primer episodio. Sin embargo, mayores puntuaciones en la CAI-Sp correlacionaron significativamente con un peor funcionamiento psicosocial en ambos grupos de pacientes.
- 7.7.** El déficit cognitivo evaluado por el clínico en la CAI-Sp, junto a los síntomas

negativos y de desorganización, contribuyeron a un peor funcionamiento ocupacional y social, así como a una mayor puntuación total de la escala DAS-S, en los pacientes con trastornos psicóticos con más de un episodio de evolución. Los síntomas contribuyeron a la varianza explicada del funcionamiento en menor medida en los pacientes con un primer episodio psicótico; únicamente los síntomas de desorganización contribuyeron a un peor funcionamiento ocupacional. En general, la mayor proporción de varianza explicada se dio en los pacientes con más de un episodio, en comparación a los pacientes con un primer episodio psicótico.

- 7.8.** La presencia de síntomas negativos a lo largo de la enfermedad en los trastornos psicóticos contribuye a un peor funcionamiento psicosocial, mostrando un peso relativo mayor que otros factores que también están relacionados con un peor funcionamiento como un peor ajuste y CI premórbido, presencia de otros síntomas clínicos, una mayor exposición a antipsicóticos a lo largo de la enfermedad y un peor rendimiento cognitivo.

## 8. IMPLICACIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

---

En esta tesis doctoral se han abordado dos aspectos nucleares de los trastornos psicóticos, los déficits cognitivos y el funcionamiento psicosocial. Además, se da la circunstancia de que se estudia una herramienta de evaluación de los déficits cognitivos específica para los trastornos psicóticos, la CAI-Sp, que engloba la relación de ambas o, lo que es lo mismo, cómo influyen los déficits cognitivos en el funcionamiento. Este instrumento aporta una solución a una necesidad no cubierta en la exploración del déficit cognitivo en la práctica clínica donde las restricciones de tiempo y personal especializado en evaluación neuropsicológica son evidentes.

Para ello, se diseñaron tres estudios específicos que respondieran a las hipótesis formuladas en torno a la validez de la CAI-Sp como instrumento de evaluación cognitiva en el contexto del funcionamiento en la vida diaria y en cuanto a la relación de la sintomatología clínica a lo largo de la enfermedad con las alteraciones cognitivas y el pronóstico funcional.

Así, la CAI-Sp podría ser un instrumento adecuado para valorar el déficit cognitivo en la práctica clínica, ya que es un instrumento breve y de fácil aplicación que puede tener una utilidad en un contexto clínico por sí misma. Aunque la evaluación neuropsicológica estandarizada es el patrón de referencia de la valoración de las funciones cognitivas, y en ningún caso la CAI-Sp puede sustituirla, ésta proporciona información complementaria al clínico, en relación a cómo afecta el deterioro cognitivo al paciente en su día a día.

También hemos incluido en este trabajo las variables más relevantes de los pacientes, que pueden mediar en la relación entre las alteraciones cognitivas, evaluadas con la CAI-Sp y/o una batería de tests neuropsicológicos, y la funcionalidad, como las dimensiones psicopatológicas, el tratamiento, variables premórbidas, y otras variables clínicas. Así, nuestros resultados han puesto de manifiesto la importancia de los síntomas negativos, tanto de manera transversal, como su presencia a lo largo de la enfermedad, en el pronóstico funcional de los pacientes con trastornos psicóticos.

Así pues, otra de las implicaciones principales de este trabajo es la importancia de considerar de manera conjunta las alteraciones cognitivas y los síntomas negativos en las intervenciones, ya que los síntomas negativos contribuyen al funcionamiento psicosocial. Es

posible que los síntomas negativos se relacionen con el nivel o capacidad funcional del paciente, es decir, lo que realmente hace, a pesar de que no se corresponda con lo que podría hacer dada su capacidad cognitiva.

Los resultados presentados en esta tesis doctoral evidencian la necesidad de realizar evaluaciones multidimensionales en los trastornos psicóticos y dejan abiertas otras áreas de estudio en relación a la evaluación del déficit cognitivo con la CAI-Sp. Aquí hemos explorado la aplicabilidad clínica de la CAI-Sp, viendo que podría ser más adecuada para pacientes con trastornos de más de un episodio o en el que las alteraciones cognitivas hayan estado presentes el tiempo suficiente como para afectar al funcionamiento diario. También hemos observado una mejor detección del deterioro cognitivo en pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia, en comparación a pacientes con psicosis afectivas.

Sin embargo, queda por explorar su aplicabilidad clínica por ejemplo en programas de intervención, como medida de respuesta al tratamiento. La CAI-Sp es un instrumento que se empezó a desarrollar de manera reciente (en 2010) para ser utilizada en ensayos clínicos de fármacos pro-cognitivos, por lo que hasta la fecha, es una herramienta muy poco utilizada en investigación. Por lo tanto, sería interesante explorar su sensibilidad al cambio y qué aporta en el retest al clínico en un entorno de intervención o rehabilitador.

Otro aspecto interesante de la CAI-Sp que no hemos explorado es su relación con la conciencia de enfermedad. La CAI-Sp no es un instrumento de valoración subjetiva del déficit cognitivo, pero sería interesante estudiar si la valoración del evaluador se ve afectada por una mejor o peor conciencia de enfermedad y de la conciencia de los déficits cognitivos del paciente.

Con respecto a la asociación de síntomas negativos a lo largo de la enfermedad, déficits cognitivos y pronóstico funcional, sería de interés estudiar la naturaleza de la relación entre estas y otras variables mediante el análisis de caminos (*path analysis*) y/o mediación o moderación. De esta forma podríamos establecer la direccionalidad de las relaciones y qué variables actúan como mediadoras.

También los estudios genéticos y de neuroimagen podrán aportar nuevos datos para entender cómo se configuran los trastornos psicóticos para desembocar en un pronóstico



concreto en cada paciente. Por ejemplo, los estudios de asociación del genoma completo están ya permitiendo indagar en la relación entre variaciones de genes concretas con fenotipos de distintas enfermedades. Un área de especial desarrollo es el hallazgo de marcadores moleculares de los trastornos psicóticos, concretamente los marcadores de riesgo poligénico (PRS, *polygenic risk score*), que son una medida cuantitativa de la carga genética individual. Estos marcadores se están configurando como una herramienta de primer orden en el estudio de los fenotipos psiquiátricos en los últimos años (Krapohl et al., 2016). De hecho, ya existen estudios que indican que estos marcadores en la esquizofrenia se asocian a un peor rendimiento neurocognitivo al inicio de la enfermedad (Hatzimanolis et al., 2015).

Los estudios de neuroimagen han permitido profundizar en los correlatos neuroanatómicos y neurofuncionales de las manifestaciones clínicas de los trastornos psicóticos. Estos hallazgos han abierto el camino al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, por ejemplo, en relación a las vías glutamatérgicas implicadas en los síntomas negativos y cognitivos en la esquizofrenia (Gruber, Chadha Santucci y Aach, 2014). Es, por lo tanto, una línea de investigación en pleno desarrollo que puede aportar beneficios de manera indirecta a las intervenciones destinadas a mejorar la funcionalidad en los trastornos psicóticos.

En definitiva, en esta tesis doctoral se propone un nuevo instrumento de evaluación breve y de fácil aplicación en la práctica clínica, centrada en el impacto de los déficits cognitivos en la vida diaria de los pacientes con psicosis. Supone una innovación en la evaluación cognitiva, ya que aporta información del funcionamiento del paciente en su medio que nos permite conocer la competencia real del paciente en las habilidades cognitivas y psicosociales básicas para el desarrollo de su vida diaria. Además, se pone de manifiesto la importancia de evaluar todos los factores que influyen en el funcionamiento, con el fin último de atender de forma multidimensional a todos los aspectos de la enfermedad y mejorar la calidad de vida y la de sus familias.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- Aleman, A., Hijman, R., de Haan, E.H., y Kahn, R.S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 156(9), 1358-1366. doi: 10.1176/ajp.156.9.1358
- Allott, K., Liu, P., Proffitt, T.M., y Killackey, E. (2011). Cognition at illness onset as a predictor of later functional outcome in early psychosis: systematic review and methodological critique. *Schizophrenia Research*, 125(2-3), 221-235. doi: 10.1016/j.schres.2010.11.001
- Andreasen, N. (1992). Comprehensive assessment of symptoms and history (CASH): an instrument for assessing diagnosis and psychopathology. *Archives of General Psychiatry*, 49, 615-623.
- Andrews, A., Knapp, M., McCrone, P., Parsonage, M., y Trachtenberg, M. (2012). *Effective Interventions in schizophrenia: the economic case*. London, UK: Personal Social Services Research Unit, London School of Economics and Political Science.
- APA (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-III*. Washington: American Psychiatric Association.
- APA (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*. Washington: American Psychiatric Association.
- APA (2001). *DSM-IV-TR. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos Mentales IV- Texto revisado*. Madrid: Elsevier-Masson.
- APA (2013). *DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (5 ed.)*. Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- Barbato, M., Liu, L., Penn, D.L., Keefe, R.S., Perkins, D.O., Woods, S.W., y Addington, J. (2013). Social cognition as a mediator between neurocognition and functional outcome in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, 150(2-3), 542-546. doi: 10.1016/j.schres.2013.08.015
- Barch, D.M., Bustillo, J., Gaebel, W., Gur, R., Heckers, S., Malaspina, D., ... Carpenter, W. (2013). Logic and justification for dimensional assessment of symptoms and related clinical phenomena in psychosis: relevance to DSM-5. *Schizophrenia Research*, 150(1), 15-20. doi: 10.1016/j.schres.2013.04.027
- Benedet, M.J. y Alexandre, M.A. (1998). *Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense*. Madrid: TEA Ediciones.
- Benedict, R.H.B. (1997). *Brief Visuospatial Memory Test-Revised*. Odessa, FL: Psychological

Assessment Resources.

- Bhagyavathi, H.D., Mehta, U.M., Thirhalli, J., Kumar, C.N., Kumar, J.K., Subbakrishna, D.K., y Gangadhar, B.N. (2015). Cascading and combined effects of cognitive deficits and residual symptoms on functional outcome in schizophrenia - A path-analytical approach. *Psychiatry Research*, 229(1-2), 264-271. doi: 10.1016/j.psychres.2015.07.022
- Bilder, R., Ventura, J., y Cienfuegos, A. (2003). *Clinical Global Impression of Cognition in Schizophrenia (CGI-CogS)*. Los Angeles, CA: UCLA Neuropsychiatric Institute.
- Bilder, R., Ventura, J., Reise, S.P., y Keefe, R.S. (2008). *Cognitive Assessment Interview (CAI). Interviewer's Manual: Definitions and Rating Guidelines. Version 2*. Los Angeles, CA: UCLA Neuropsychiatric Institute.
- Birchwood, M., Smith, J., Cochrane, R., Wetton, S., y Copestake, S. (1990). The Social Functioning Scale. The development and validation of a new scale of social adjustment for use in family intervention programmes with schizophrenic patients. *British Journal of Psychiatry*, 157, 853-859.
- Bobes, J., Arango, C., Garcia-Garcia, M., Rejas, J., y Group, C.S.C. (2010). Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings from the CLAMORS study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(3), 280-286. doi: 10.4088/JCP.08m04250yel
- Bora, E., Yucel, M., y Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders*, 113(1-2), 1-20. doi: 10.1016/j.jad.2008.06.009
- Bowie, C.R., Depp, C., McGrath, J.A., Wolyniec, P., Mausbach, B.T., Thornquist, M.H., ... Pulver, A.E. (2010). Prediction of real-world functional disability in chronic mental disorders: a comparison of schizophrenia and bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 167(9), 1116-1124. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.09101406
- Bowie, C.R. y Harvey, P.D. (2005). Cognition in schizophrenia: impairments, determinants, and functional importance. *Psychiatric Clinics of North America*, 28(3), 613-633, 626. doi: 10.1016/j.psc.2005.05.004
- Bowie, C.R. y Harvey, P.D. (2006). Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2(4), 531-536.
- Bowie, C.R., Leung, W.W., Reichenberg, A., McClure, M.M., Patterson, T.L., Heaton, R.K., y

- Harvey, P.D. (2008a). Predicting schizophrenia patients' real-world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. *Biological Psychiatry*, 63(5), 505-511. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.05.022
- Bowie, C.R., Reichenberg, A., McClure, M.M., Leung, W.L., y Harvey, P.D. (2008b). Age-associated differences in cognitive performance in older community dwelling schizophrenia patients: differential sensitivity of clinical neuropsychological and experimental information processing tests. *Schizophrenia Research*, 106(1), 50-58. doi: 10.1016/j.schres.2007.10.026
- Bowie, C.R., Reichenberg, A., Patterson, T.L., Heaton, R.K., y Harvey, P.D. (2006). Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *American Journal of Psychiatry*, 163(3), 418-425. doi: 10.1176/appi.ajp.163.3.418
- Bowie, C.R., Twamley, E.W., Anderson, H., Halpern, B., Patterson, T.L., y Harvey, P.D. (2007). Self-assessment of functional status in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 41(12), 1012-1018. doi: 10.1016/j.jpsychires.2006.08.003
- Brazo, P., Delamillieure, P., Morello, R., Halbecq, I., Marie, R.M., y Dollfus, S. (2005). Impairments of executive/attentional functions in schizophrenia with primary and secondary negative symptoms. *Psychiatry Research*, 133(1), 45-55. doi: 10.1016/j.psychres.2004.10.001
- Brekke, J., Kay, D.D., Lee, K.S., y Green, M.F. (2005). Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 80(2-3), 213-225. doi: 10.1016/j.schres.2005.07.008
- Buchanan, R.W., Davis, M., Goff, D., Green, M.F., Keefe, R.S., Leon, A.C., ... Marder, S.R. (2005). A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 31(1), 5-19. doi: 10.1093/schbul/sbi020
- Burgess, P. y Shallice, T. (1997). *The Hayling and Brixton Tests. Test manual*. Bury St Edmunds, UK: Thames Valley Test Company.
- Burns, T. y Patrick, D. (2007). Social functioning as an outcome measure in schizophrenia studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116(6), 403-418. doi: 10.1111/j.1600-0447.2007.01108.x

- Cannon-Spoor, H.E., Potkin, S.G., y Wyatt, R.J. (1982). Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 8(3), 470-484.
- Castaneda, A.E., Tuulio-Henriksson, A., Marttunen, M., Suvisaari, J., y Lonnqvist, J. (2008). A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *Journal of Affective Disorders*, 106(1-2), 1-27. doi: 10.1016/j.jad.2007.06.006
- Castro-Fornieles, J., Parellada, M., Gonzalez-Pinto, A., Moreno, D., Graell, M., Baeza, I., ... Arango, C. (2007). The child and adolescent first-episode psychosis study (CAFEPS): design and baseline results. *Schizophrenia Research*, 91(1-3), 226-237. doi: 10.1016/j.schres.2006.12.004
- Censits, D.M., Ragland, J.D., Gur, R.C., y Gur, R.E. (1997). Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental model of schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophrenia Research*, 24(3), 289-298.
- Cornblatt, B., Obuchowski, M., Roberts, S., Pollack, S., y Erlenmeyer-Kimling, L. (1999). Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Development and Psychopathology*, 11(3), 487-508.
- Cornblatt, B.A., Risch, N.J., Faris, G., Friedman, D., y Erlenmeyer-Kimling, L. (1988). The Continuous Performance Test, identical pairs version (CPT-IP): I. New findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Research*, 26(2), 223-238.
- Cruz, B.F., Resende, C.B., Carvalhaes, C.F., Cardoso, C.S., Teixeira, A.L., Keefe, R.S., ... Salgado, J.V. (2016). Interview-based assessment of cognition is a strong predictor of quality of life in patients with schizophrenia and severe negative symptoms. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 38(3), 216-221. doi: 10.1590/1516-4446-2015-1776
- Cuesta, M.J. y Peralta, V. (1995). Cognitive disorders in the positive, negative, and disorganization syndromes of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 58(3), 227-235.
- Cuesta, M.J., Peralta, V., Caro, F., y de Leon, J. (1995a). Is poor insight in psychotic disorders associated with poor performance on the Wisconsin Card Sorting Test? *American Journal of Psychiatry*, 152(9), 1380-1382. doi: 10.1176/ajp.152.9.1380
- Cuesta, M.J., Peralta, V., Caro, F., y de Leon, J. (1995b). Schizophrenic syndrome and Wisconsin Card Sorting Test dimensions. *Psychiatry Research*, 58(1), 45-51.
- Cuesta, M.J., Peralta, V., y Zarzuela, A. (2007). Empirical validation of competing definitions

- of schizophrenia: a poly-diagnostic study of cognitive impairment in non-affective psychosis. *Schizophrenia Research*, 95(1-3), 39-47. doi: 10.1016/j.schres.2007.06.021
- Cuesta, M.J., Sánchez-Torres, A.M., Cabrera, B., Bioque, M., Merchán-Naranjo, J., Corripio, I., ... PEPs Group (2015). Premorbid adjustment and clinical correlates of cognitive impairment in first-episode psychosis. The PEPsCog Study. *Schizophrenia Research*, 164(1-3), 65-73. doi: 10.1016/j.schres.2015.02.022
- Chang, W.C., Lau, E.S., Chiu, S.S., Hui, C.L., Chan, S.K., Lee, E.H., y Chen, E.Y. (2016). Three-year clinical and functional outcome comparison between first-episode mania with psychotic features and first-episode schizophrenia. *Journal of Affective Disorders*, 200, 1-5. doi: 10.1016/j.jad.2016.01.050
- De Herdt, A., Wampers, M., Vancampfort, D., De Hert, M., Vanhees, L., Demunter, H., ... Probst, M. (2013). Neurocognition in clinical high risk young adults who did or did not convert to a first schizophrenic psychosis: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 149(1-3), 48-55. doi: 10.1016/j.schres.2013.06.017
- Depp, C.A., Moore, D.J., Sitzer, D., Palmer, B.W., Eyler, L.T., Roesch, S., ... Jeste, D.V. (2007). Neurocognitive impairment in middle-aged and older adults with bipolar disorder: comparison to schizophrenia and normal comparison subjects. *Journal of Affective Disorders*, 101(1-3), 201-209. doi: 10.1016/j.jad.2006.11.022
- Díaz-Caneja, C.M., Pina-Camacho, L., Rodríguez-Quiroga, A., Fraguas, D., Parellada, M., y Arango, C. (2015). Predictors of outcome in early-onset psychosis: a systematic review. *NPJ Schizophrenia*, 1, 14005. doi: 10.1038/npjschz.2014.5
- Dickinson, D., Ramsey, M.E., y Gold, J.M. (2007). Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 64(5), 532-542. doi: 10.1001/archpsyc.64.5.532
- Durand, D., Strassnig, M., Sabbag, S., Gould, F., Twamley, E.W., Patterson, T.L., y Harvey, P.D. (2015). Factors influencing self-assessment of cognition and functioning in schizophrenia: implications for treatment studies. *European Neuropsychopharmacology*, 25(2), 185-191. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.07.008
- Fett, A.K., Viechtbauer, W., Dominguez, M.D., Penn, D.L., van Os, J., y Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*,

35(3), 573-588. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.07.001

- Foerster, A., Lewis, S., Owen, M., y Murray, R. (1991). Pre-morbid adjustment and personality in psychosis. Effects of sex and diagnosis. *British Journal of Psychiatry*, 158, 171-176.
- Foussias, G. y Remington, G. (2010). Negative symptoms in schizophrenia: avolition and Occam's razor. *Schizophrenia Bulletin*, 36(2), 359-369. doi: 10.1093/schbul/sbn094
- Fu, S., Czajkowski, N., Rund, B.R., y Torgalsboen, A.K. (2017). The relationship between level of cognitive impairments and functional outcome trajectories in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*. doi: 10.1016/j.schres.2017.03.002
- Gade, K., Malzahn, D., Anderson-Schmidt, H., Strohmaier, J., Meier, S., Frank, J., ... Schulze, T.G. (2015). Functional outcome in major psychiatric disorders and associated clinical and psychosocial variables: A potential cross-diagnostic phenotype for further genetic investigations? *World J Biol Psychiatry*, 16(4), 237-248. doi: 10.3109/15622975.2014.995221
- Galderisi, S., Davidson, M., Kahn, R.S., Mucci, A., Boter, H., Gheorghe, M.D., ... EUFEST group. (2009). Correlates of cognitive impairment in first episode schizophrenia: the EUFEST study. *Schizophrenia Research*, 115(2-3), 104-114. doi: 10.1016/j.schres.2009.09.022
- Galderisi, S., Rossi, A., Rocca, P., Bertolino, A., Mucci, A., Bucci, P., ... Italian Network For Research on Psychoses (2014). The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World Psychiatry*, 13(3), 275-287. doi: 10.1002/wps.20167
- García-Portilla, M.P., Gomar, J., Bobes-Bascaran, M.T., Menéndez-Miranda, I., Saiz, P.A., Muñiz, J., ... Goldberg, T. (2014). [Development of the Spanish brief-version of the University of California Performance Skills Assessment (Sp-UPSA-Brief) in patients with schizophrenia and bipolar disorder]. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 7(3), 113-120. doi: 10.1016/j.rpsm.2014.02.003
- García-Portilla, M.P., Gomar, J.J., Bobes-Bascaran, M.T., Menéndez-Miranda, I., Saiz, P.A., Muñiz, J., ... Goldberg, T.E. (2013). Validation of a European Spanish-version of the University of California performance Skills Assessment (Sp-UPSA) in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 150(2-3), 421-426. doi:



10.1016/j.schres.2013.07.049

- Gogtay, N., Vyas, N.S., Testa, R., Wood, S.J., y Pantelis, C. (2011). Age of onset of schizophrenia: perspectives from structural neuroimaging studies. *Schizophrenia Bulletin*, 37(3), 504-513. doi: 10.1093/schbul/sbr030
- Gold, J.M. y Dickinson, D. (2013). "Generalized cognitive deficit" in schizophrenia: overused or underappreciated? *Schizophrenia Bulletin*, 39(2), 263-265. doi: 10.1093/schbul/sbs143
- Gold, J.M., Queern, C., Iannone, V.N., y Buchanan, R.W. (1999). Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status as a screening test in schizophrenia I: sensitivity, reliability, and validity. *American Journal of Psychiatry*, 156(12), 1944-1950. doi: 10.1176/ajp.156.12.1944
- Golden, C.J. (2007). *Stroop. Test de Colores y Palabras. Traducido y adaptado por Departamento I+D de TEA Ediciones*. (5ª ed.). Madrid: TEA Ediciones.
- Gómez-Benito, J., Guilera, G., Pino, O., Rojo, E., Tabarés-Seisdedos, R., Safont, G., ... Spanish Working Group in Cognitive Function (2013). The screen for cognitive impairment in psychiatry: diagnostic-specific standardization in psychiatric ill patients. *BMC Psychiatry*, 13, 127. doi: 10.1186/1471-244X-13-127
- González-Blanch, C., Pérez-Iglesias, R., Pardo-García, G., Rodríguez-Sánchez, J.M., Martínez-García, O., Vázquez-Barquero, J.L., y Crespo-Facorro, B. (2010). Prognostic value of cognitive functioning for global functional recovery in first-episode schizophrenia. *Psychological Medicine*, 40(6), 935-944. doi: 10.1017/S0033291709991267
- González-Ortega, I., de Los Mozos, V., Echeburua, E., Mezo, M., Besga, A., Ruiz de Azua, S., ... González-Pinto, A. (2013). Working memory as a predictor of negative symptoms and functional outcome in first episode psychosis. *Psychiatry Research*, 206(1), 8-16. doi: 10.1016/j.psychres.2012.08.025
- Gould, F., McGuire, L.S., Durand, D., Sabbag, S., Larrauri, C., Patterson, T.L., ... Harvey, P.D. (2015). Self-assessment in schizophrenia: Accuracy of evaluation of cognition and everyday functioning. *Neuropsychology*, 29(5), 675-682. doi: 10.1037/neu0000175
- Green, M.F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, 153(3), 321-330. doi: 10.1176/ajp.153.3.321
- Green, M.F., Helleman, G., Horan, W.P., Lee, J., y Wynn, J.K. (2012). From perception to

- functional outcome in schizophrenia: modeling the role of ability and motivation. *Archives of General Psychiatry*, 69(12), 1216-1224. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.652
- Green, M.F., Kern, R.S., y Heaton, R.K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophrenia Research*, 72(1), 41-51. doi: 10.1016/j.schres.2004.09.009
- Green, M.F., Llerena, K., y Kern, R.S. (2015). The "Right Stuff" Revisited: What Have We Learned About the Determinants of Daily Functioning in Schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin*, 41(4), 781-785. doi: 10.1093/schbul/sbv018
- Green, M.F. y Nuechterlein, K.H. (2004). The MATRICS initiative: developing a consensus cognitive battery for clinical trials. *Schizophrenia Research*, 72(1), 1-3. doi: 10.1016/j.schres.2004.09.006
- Green, M.F., Nuechterlein, K.H., Kern, R.S., Baade, L.E., Fenton, W.S., Gold, J.M., ... Marder, S.R. (2008). Functional co-primary measures for clinical trials in schizophrenia: results from the MATRICS Psychometric and Standardization Study. *American Journal of Psychiatry*, 165(2), 221-228. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07010089
- Green, M.F., Schooler, N.R., Kern, R.S., Frese, F.J., Granberry, W., Harvey, P.D., ... Marder, S.R. (2011). Evaluation of functionally meaningful measures for clinical trials of cognition enhancement in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 168(4), 400-407. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10030414
- Gruber, O., Chadha Santuccion, A., y Aach, H. (2014). Magnetic resonance imaging in studying schizophrenia, negative symptoms, and the glutamate system. *Frontiers in Psychiatry*, 5, 32. doi: 10.3389/fpsy.2014.00032
- Gur, R.E., Nimgaonkar, V.L., Almas, L., Calkins, M.E., Ragland, J.D., Pogue-Geile, M.F., ... Gur, R.C. (2007). Neurocognitive endophenotypes in a multiplex multigenerational family study of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 164(5), 813-819. doi: 10.1176/appi.ajp.164.5.813
- Harvey, P.D. (2010). Cognitive functioning and disability in severe mental illness. *Current Directions in Psychological Science*, 19, 249-254.
- Harvey, P.D., Helldin, L., Bowie, C.R., Heaton, R.K., Olsson, A.K., Hjarthag, F., ... Patterson, T.L. (2009). Performance-based measurement of functional disability in schizophrenia: a

- cross-national study in the United States and Sweden. *American Journal of Psychiatry*, 166(7), 821-827. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09010106
- Harvey, P.D., Koren, D., Reichenberg, A., y Bowie, C.R. (2006). Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? *Schizophrenia Bulletin*, 32(2), 250-258. doi: 10.1093/schbul/sbj011
- Harvey, P.D., Raykov, T., Twamley, E.W., Vella, L., Heaton, R.K., y Patterson, T.L. (2011). Validating the measurement of real-world functional outcomes: phase I results of the VALERO study. *American Journal of Psychiatry*, 168(11), 1195-1201. doi: 10.1176/appi.ajp.2011.10121723
- Harvey, P.D., Sabbag, S., Prestia, D., Durand, D., Twamley, E.W., y Patterson, T.L. (2012). Functional milestones and clinician ratings of everyday functioning in people with schizophrenia: overlap between milestones and specificity of ratings. *Journal of Psychiatric Research*, 46(12), 1546-1552. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.08.018
- Harvey, P.D., Wingo, A.P., Burdick, K.E., y Baldessarini, R.J. (2010). Cognition and disability in bipolar disorder: lessons from schizophrenia research. *Bipolar Disorders*, 12(4), 364-375. doi: 10.1111/j.1399-5618.2010.00831.x
- Hatzimanolis, A., Bhatnagar, P., Moes, A., Wang, R., Roussos, P., Bitsios, P., ... Avramopoulos, D. (2015). Common genetic variation and schizophrenia polygenic risk influence neurocognitive performance in young adulthood. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 168B(5), 392-401. doi: 10.1002/ajmg.b.32323
- Heaton, R.K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Talley, J.L., Kay, G.G., Curtiss, G. (1993). *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)-CV-64* Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Heinrichs, D.W., Hanlon, T.E., y Carpenter, W.T., Jr. (1984). The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophrenia Bulletin*, 10(3), 388-398.
- Heinrichs, D.W., Pinnock, F., Muharib, E., Hartman, L., Goldberg, J., y McDermid Vaz, S. (2015). Neurocognitive normality in schizophrenia revisited. *Schizophrenia Research: Cognition*, 2, 227-232.
- Heinrichs, R. y Zakzanis, K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12(3), 426-445.

- Heinrichs, R.W., Ammari, N., Miles, A.A., y McDermid Vaz, S. (2010). Cognitive performance and functional competence as predictors of community independence in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 36(2), 381-387. doi: 10.1093/schbul/sbn095
- Heinrichs, R.W., Miles, A.A., Smith, D., Zargarian, T., Vaz, S.M., Goldberg, J.O., y Ammari, N. (2008). Cognitive, clinical, and functional characteristics of verbally superior schizophrenia patients. *Neuropsychology*, 22(3), 321-328. doi: 10.1037/0894-4105.22.3.321
- Hill, S.K., Keshavan, M.S., Thase, M.E., y Sweeney, J.A. (2004). Neuropsychological dysfunction in antipsychotic-naive first-episode unipolar psychotic depression. *American Journal of Psychiatry*, 161(6), 996-1003. doi: 10.1176/appi.ajp.161.6.996
- Ho, B.C., Andreasen, N., y Flaum, M. (1997). Dependence on public financial support early in the course of schizophrenia. *Psychiatric Services*, 48(7), 948-950. doi: 10.1176/ps.48.7.948
- Ho, B.C., Andreasen, N.C., Ziebell, S., Pierson, R., y Magnotta, V. (2011). Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 68(2), 128-137. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.199
- Howard, R., Rabins, P.V., Seeman, M.V., y Jeste, D.V. (2000). Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group. *American Journal of Psychiatry*, 157(2), 172-178. doi: 10.1176/appi.ajp.157.2.172
- Hurford, I.M., Marder, S.R., Keefe, R.S., Reise, S.P., y Bilder, R.M. (2011). A brief cognitive assessment tool for schizophrenia: construction of a tool for clinicians. *Schizophrenia Bulletin*, 37(3), 538-545. doi: 10.1093/schbul/sbp095
- IBM Corp. (2011). *IBM SPSS Statistics for Windows*, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.
- Janca, A., Kastrup, M., Katschnig, H., López-Ibor, J.J., Jr., Mezzich, J.E., y Sartorius, N. (1996). The World Health Organization Short Disability Assessment Schedule (WHO DAS-S): a tool for the assessment of difficulties in selected areas of functioning of patients with mental disorders. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 31(6), 349-354.
- Keefe, R.S., Bilder, R.M., Harvey, P.D., Davis, S.M., Palmer, B.W., Gold, J.M., ... Lieberman, J.A. (2006a). Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial.

- Neuropsychopharmacology*, 31(9), 2033-2046. doi: 10.1038/sj.npp.1301072
- Keefe, R.S., Goldberg, T.E., Harvey, P.D., Gold, J.M., Poe, M.P., y Coughenour, L. (2004). The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophrenia Research*, 68(2-3), 283-297. doi: 10.1016/j.schres.2003.09.011
- Keefe, R.S., Poe, M., Walker, T.M., Kang, J.W., y Harvey, P.D. (2006b). The Schizophrenia Cognition Rating Scale: an interview-based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning, and functional capacity. *American Journal of Psychiatry*, 163(3), 426-432. doi: 10.1176/appi.ajp.163.3.426
- Kendler, K.S., McGuire, M., Gruenberg, A.M., y Walsh, D. (1995). Schizotypal symptoms and signs in the Roscommon Family Study. Their factor structure and familial relationship with psychotic and affective disorders. *Archives of General Psychiatry*, 52(4), 296-303.
- Kern, R.S., Nuechterlein, K.H., Green, M.F., Baade, L.E., Fenton, W.S., Gold, J.M., ... Marder, S.R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: co-norming and standardization. *American Journal of Psychiatry*, 165(2), 214-220. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07010043
- Keshavan, M.S., Lawler, A.N., Nasrallah, H.A., y Tandon, R. (2016). New drug developments in psychosis: Challenges, opportunities and strategies. *Progress in Neurobiology*. doi: 10.1016/j.pneurobio.2016.07.004
- Kieseppa, T., Partonen, T., Haukka, J., Kaprio, J., y Lonnqvist, J. (2004). High concordance of bipolar I disorder in a nationwide sample of twins. *American Journal of Psychiatry*, 161(10), 1814-1821. doi: 10.1176/ajp.161.10.1814
- Krabbendam, L., Arts, B., van Os, J., y Aleman, A. (2005). Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. *Schizophrenia Research*, 80(2-3), 137-149. doi: 10.1016/j.schres.2005.08.004
- Krapohl, E., Euesden, J., Zabaneh, D., Pingault, J.B., Rimfeld, K., von Stumm, S., ... Plomin, R. (2016). Phenome-wide analysis of genome-wide polygenic scores. *Molecular Psychiatry*, 21(9), 1188-1193. doi: 10.1038/mp.2015.126
- Kraus, M.S. y Keefe, R.S. (2007). Cognition as an outcome measure in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry. Supplement*, 50, s46-51.
- Laes, J.R. y Sponheim, S.R. (2006). Does cognition predict community function only in

- schizophrenia?: a study of schizophrenia patients, bipolar affective disorder patients, and community control subjects. *Schizophrenia Research*, 84(1), 121-131. doi: 10.1016/j.schres.2005.11.023
- Leifker, F.R., Bowie, C.R., y Harvey, P.D. (2009). Determinants of everyday outcomes in schizophrenia: the influences of cognitive impairment, functional capacity, and symptoms. *Schizophrenia Research*, 115(1), 82-87. doi: 10.1016/j.schres.2009.09.004
- Lepage, M., Bodnar, M., y Bowie, C.R. (2014). Neurocognition: clinical and functional outcomes in schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry*, 59(1), 5-12. doi: 10.1177/070674371405900103
- Leung, W.W., Bowie, C.R., y Harvey, P.D. (2008). Functional implications of neuropsychological normality and symptom remission in older outpatients diagnosed with schizophrenia: A cross-sectional study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(3), 479-488. doi: 10.1017/S1355617708080600
- Lin, C.H., Huang, C.L., Chang, Y.C., Chen, P.W., Lin, C.Y., Tsai, G.E., y Lane, H.Y. (2013). Clinical symptoms, mainly negative symptoms, mediate the influence of neurocognition and social cognition on functional outcome of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 146(1-3), 231-237. doi: 10.1016/j.schres.2013.02.009
- MacQueen, G.M. y Memedovich, K.A. (2017). Cognitive dysfunction in major depression and bipolar disorder: Assessment and treatment options. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 71(1), 18-27. doi: 10.1111/pcn.12463
- Marder, S.R. y Fenton, W. (2004). Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 72(1), 5-9. doi: 10.1016/j.schres.2004.09.010
- Mas-Expósito, L., Amador-Campos, J.A., Gómez-Benito, J., y Lalucat-Jo, L. (2012). The World Health Organization Short Disability Assessment Schedule: a validation study in patients with schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 53(2), 208-216. doi: 10.1016/j.comppsy.2011.02.009
- Mayer, J.D., Salovey, P., y Caruso, D.R. (2009). *Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (Spanish version)*. Madrid: TEA Ediciones.
- McCabe, K.L., Maloney, E.A., Stain, H.J., Loughland, C.M., y Carr, V.J. (2012). Relationship

- between childhood adversity and clinical and cognitive features in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 46(5), 600-607. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.01.023
- McClure, M.M., Bowie, C.R., Patterson, T.L., Heaton, R.K., Weaver, C., Anderson, H., y Harvey, P.D. (2007). Correlations of functional capacity and neuropsychological performance in older patients with schizophrenia: evidence for specificity of relationships? *Schizophrenia Research*, 89(1-3), 330-338. doi: 10.1016/j.schres.2006.07.024
- McGrath, J.A., Avramopoulos, D., Lasseter, V.K., Wolyniec, P.S., Fallin, M.D., Liang, K.Y., ... Pulver, A.E. (2009). Familiality of novel factorial dimensions of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 66(6), 591-600. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.56
- McKibbin, C., Patterson, T.L., y Jeste, D.V. (2004). Assessing disability in older patients with schizophrenia: results from the WHODAS-II. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 192(6), 405-413.
- McMurrich, S., Sylvia, L.G., Dupuy, J.M., Peckham, A.D., Peters, A.T., Deckersbach, T., y Perlis, R.H. (2012). Course, outcomes, and psychosocial interventions for first-episode mania. *Bipolar Disorders*, 14(8), 797-808. doi: 10.1111/bdi.12001
- Mehta, U.M., Thirthalli, J., Subbakrishna, D.K., Gangadhar, B.N., Eack, S.M., y Keshavan, M.S. (2013). Social and neuro-cognition as distinct cognitive factors in schizophrenia: a systematic review. *Schizophrenia Research*, 148(1-3), 3-11. doi: 10.1016/j.schres.2013.05.009
- Milev, P., Ho, B.C., Arndt, S., y Andreasen, N.C. (2005). Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *American Journal of Psychiatry*, 162(3), 495-506. doi: 10.1176/appi.ajp.162.3.495
- Morosini, P.L., Magliano, L., Brambilla, L., Ugolini, S., y Pioli, R. (2000). Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101(4), 323-329.
- Mueser, K.T. y Tarrier, N. (1998). *The Handbook of social functioning in schizophrenia*. Boston: Allyn & Bacon.
- Muharib, E., Heinrichs, R.W., Miles, A., Pinnock, F., McDermid Vaz, S., y Ammari, N. (2014).

- Community outcome in cognitively normal schizophrenia patients. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(8), 805-811. doi: 10.1017/S1355617714000629
- Nuechterlein, K.H., Barch, D.M., Gold, J.M., Goldberg, T.E., Green, M.F., y Heaton, R.K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 72(1), 29-39. doi: 10.1016/j.schres.2004.09.007
- Nuechterlein, K.H. y Green, M.F. (2006). *MCCB: Matrics Consensus Cognitive Battery*. Los Angeles: Matrics Assessment.
- Nuechterlein, K.H., Green, M.F., Kern, R.S., Baade, L.E., Barch, D.M., Cohen, J.D., ... Marder, S.R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *American Journal of Psychiatry*, 165(2), 203-213. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07010042
- Nuechterlein, K.H., Subotnik, K.L., Green, M.F., Ventura, J., Asarnow, R.F., Gitlin, M.J., ... Mintz, J. (2011). Neurocognitive predictors of work outcome in recent-onset schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 37 Suppl 2, S33-40. doi: 10.1093/schbul/sbr084
- Olesen, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Wittchen, H.U., y Jonsson, B. (2012). The economic cost of brain disorders in Europe. *European Journal of Neurology*, 19(1), 155-162. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x
- Organización Mundial de la Salud (OMS) (1992). *CIE-10. Clasificación internacional de enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento: descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico*. Madrid: Meditor.
- Palmer, B.W., Dawes, S.E., y Heaton, R.K. (2009). What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? *Neuropsychology Review*, 19(3), 365-384.
- Palmer, B.W., Heaton, R.K., Paulsen, J.S., Kuck, J., Braff, D., Harris, M.J., ... Jeste, D.V. (1997). Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology*, 11(3), 437-446.
- Patterson, T.L., Goldman, S., McKibbin, C.L., Hughs, T., y Jeste, D.V. (2001). UCSD Performance-Based Skills Assessment: development of a new measure of everyday functioning for severely mentally ill adults. *Schizophrenia Bulletin*, 27(2), 235-245.
- Patterson, T.L., Moscona, S., McKibbin, C.L., Davidson, K., y Jeste, D.V. (2001). Social skills performance assessment among older patients with schizophrenia. *Schizophrenia*



*Research*, 48(2-3), 351-360.

Peña-Casanova, J. (1990). *Test Barcelona*. Barcelona: Masson.

Peña, J., Segarra, R., Ojeda, N., García, J., Eguiluz, J.I., y Gutiérrez, M. (2012). Do the same factors predict outcome in schizophrenia and non-schizophrenia syndromes after first-episode psychosis? A two-year follow-up study. *Journal of Psychiatric Research*, 46(6), 774-781. doi: 10.1016/j.jpsychires.2012.03.014

Perala, J., Suvisaari, J., Saarni, S.I., Kuoppasalmi, K., Isometsa, E., Pirkola, S., ... Lonnqvist, J. (2007). Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Archives of General Psychiatry*, 64(1), 19-28. doi: 10.1001/archpsyc.64.1.19

Peralta, V. y Cuesta, M.J. (1992). A polydiagnostic approach to self-perceived cognitive disorders in schizophrenia. *Psychopathology*, 25(5), 232-238.

Pino, O., Guilera, G., Gómez, J., Rojo, J.E., Vallejo, J., y Purdon, S.E. (2006). [A brief scale to assess cognitive impairment in psychiatric patients]. *Psicothema*, 18(3), 447-452.

Pino, O., Guilera, G., Rojo, J.E., Gómez-Benito, J., y Purdon, S.E. (2014). *SCIP-S. Screening del Deterioro Cognitivo en Psiquiatría*. Madrid: TEA Ediciones.

Purdon, S.E. (2005). *The Screen for Cognitive Impairment in Psychiatry (SCIP): instructions and three alternate forms*. Edmonton, AB: PNL.

Randolph, C., Tierney, M.C., Mohr, E., y Chase, T.N. (1998). The Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS): preliminary clinical validity. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(3), 310-319. doi: 10.1076/jcen.20.3.310.823

Reichenberg, A. (2010). The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(3), 383-392.

Reichenberg, A. y Harvey, P.D. (2007). Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychological Bulletin*, 133(5), 833-858. doi: 10.1037/0033-2909.133.5.833

Reichenberg, A., Harvey, P.D., Bowie, C.R., Mojtabai, R., Rabinowitz, J., Heaton, R.K., y Bromet, E. (2009). Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 35(5), 1022-1029. doi: 10.1093/schbul/sbn044

Reise, S.P., Ventura, J., Keefe, R.S., Baade, L.E., Gold, J.M., Green, M.F., ... Bilder, R. (2011).

- Bifactor and item response theory analyses of interviewer report scales of cognitive impairment in schizophrenia. *Psychological Assessment*, 23(1), 245-261. doi: 10.1037/a0021501
- Reitan, R. y Wolfson, D. (1993). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and clinical interpretation*. Tucson, AZ: Neuropsychology Press.
- Remington, G., Foussias, G., y Agid, O. (2010). Progress in defining optimal treatment outcome in schizophrenia. *CNS Drugs*, 24(1), 9-20. doi: 10.2165/11530250-000000000-00000
- Robinson, D.G., Woerner, M.G., McMeniman, M., Mendelowitz, A., y Bilder, R.M. (2004). Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry*, 161(3), 473-479. doi: 10.1176/appi.ajp.161.3.473
- Rodríguez-Jiménez, R., Dompablo, M., Bagny, A., Santabárbara, J., Aparicio, A.I., Torio, I., ... Palomo, T. (2015). The MCCB impairment profile in a Spanish sample of patients with schizophrenia: Effects of diagnosis, age, and gender on cognitive functioning. *Schizophrenia Research*, 169(1-3), 116-120. doi: 10.1016/j.schres.2015.09.013
- Rosen, A., Hadzi-Pavlovic, D., y Parker, G. (1989). The life skills profile: a measure assessing function and disability in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 15(2), 325-337.
- Sabbag, S., Twamley, E.M., Vella, L., Heaton, R.K., Patterson, T.L., y Harvey, P.D. (2011). Assessing everyday functioning in schizophrenia: not all informants seem equally informative. *Schizophrenia Research*, 131(1-3), 250-255. doi: 10.1016/j.schres.2011.05.003
- Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Tabarés-Seisdedos, R., Torrent, C., Vieta, E., y Ayuso-Mateos, J.L. (2009). Functioning and disability in bipolar disorder: an extensive review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 78(5), 285-297. doi: 10.1159/000228249
- Sánchez-Torres, A.M., Elosúa, M.R., Lorente-Omeñaca, R., Moreno-Izco, L., y Cuesta, M.J. (2015). A comparative study of the working memory multicomponent model in psychosis and healthy controls. *Comprehensive Psychiatry*, 61, 97-105. doi: 10.1016/j.comppsy.2015.05.008
- Sánchez-Torres, A.M., Elosúa, M.R., Lorente-Omeñaca, R., Moreno-Izco, L., Peralta, V., y Cuesta, M.J. (2016a). The Cognitive Assessment Interview: A comparative study in first

- episode and chronic patients with psychosis. *Schizophrenia Research*, 178(1-3), 80-85. doi: 10.1016/j.schres.2016.08.028
- Sánchez-Torres, A.M., Elosúa, M.R., Lorente-Omeñaca, R., Moreno-Izco, L., Peralta, V., y Cuesta, M.J. (2017). Lifetime psychopathological dimensions, cognitive impairment and functional outcome in psychosis. *Schizophrenia Research*, 179, 30-35. doi: 10.1016/j.schres.2016.10.002
- Sánchez-Torres, A.M., Elosúa, M.R., Lorente-Omeñaca, R., Moreno-Izco, L., Peralta, V., Ventura, J., y Cuesta, M.J. (2016b). Using the cognitive assessment interview to screen cognitive impairment in psychosis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 266(7), 629-637. doi: 10.1007/s00406-016-0700-y
- Sattler, J.M. (2001). *Assessment of children. Cognitive applications* (4th ed.). San Diego: Jerome M. Sattler Inc.
- Schaub, D., Brune, M., Jaspén, E., Pajonk, F.G., Bierhoff, H.W., y Juckel, G. (2010). The illness and everyday living: close interplay of psychopathological syndromes and psychosocial functioning in chronic schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 261(2), 85-93. doi: 10.1007/s00406-010-0122-1
- Schmidt, S.J., Mueller, D.R., y Roder, V. (2011). Social cognition as a mediator variable between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: empirical review and new results by structural equation modeling. *Schizophrenia Bulletin*, 37 Suppl 2, S41-54. doi: 10.1093/schbul/sbr079
- Schneider, L.C. y Struening, E.L. (1983). SLOF: a behavioral rating scale for assessing the mentally ill. *Social Work Research and Abstracts*, 19(3), 9-21.
- Schretlen, D.J., Cascella, N.G., Meyer, S.M., Kingery, L.R., Testa, S.M., Munro, C.A., ... Pearlson, G.D. (2007). Neuropsychological functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 62(2), 179-186. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.09.025
- Sergi, M.J., Rassovsky, Y., Widmark, C., Reist, C., Erhart, S., Braff, D.L., ... Green, M.F. (2007). Social cognition in schizophrenia: relationships with neurocognition and negative symptoms. *Schizophrenia Research*, 90(1-3), 316-324. doi: 10.1016/j.schres.2006.09.028
- Smith, M.J., Barch, D.M., y Csernansky, J.G. (2009). Bridging the gap between schizophrenia and psychotic mood disorders: Relating neurocognitive deficits to psychopathology. *Schizophrenia Research*, 107(1), 69-75. doi: 10.1016/j.schres.2008.07.014

- Snyder, H.R. (2013). Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychological Bulletin*, 139(1), 81-132. doi: 10.1037/a0028727
- Strassnig, M.T., Raykov, T., O'Gorman, C., Bowie, C.R., Sabbag, S., Durand, D., ... Harvey, P.D. (2015). Determinants of different aspects of everyday outcome in schizophrenia: The roles of negative symptoms, cognition, and functional capacity. *Schizophrenia Research*, 165(1), 76-82. doi: 10.1016/j.schres.2015.03.033
- Sullivan, P.F., Kendler, K.S., y Neale, M.C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of General Psychiatry*, 60(12), 1187-1192. doi: 10.1001/archpsyc.60.12.1187
- Tandon, R., Gaebel, W., Barch, D.M., Bustillo, J., Gur, R.E., Heckers, S., ... Carpenter, W. (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia Research*, 150(1), 3-10. doi: 10.1016/j.schres.2013.05.028
- Tandon, R., Nasrallah, H.A., y Keshavan, M.S. (2010). Schizophrenia, "just the facts" 5. Treatment and prevention. Past, present, and future. *Schizophrenia Research*, 122(1-3), 1-23. doi: 10.1016/j.schres.2010.05.025
- Tohen, M., Strakowski, S.M., Zarate, C., Jr., Hennen, J., Stoll, A.L., Suppes, T., ... Baldessarini, R.J. (2000). The McLean-Harvard first-episode project: 6-month symptomatic and functional outcome in affective and nonaffective psychosis. *Biological Psychiatry*, 48(6), 467-476.
- Tohen, M., Zarate, C.A., Jr., Hennen, J., Khalsa, H.M., Strakowski, S.M., Gebre-Medhin, P., ... Baldessarini, R.J. (2003). The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence. *American Journal of Psychiatry*, 160(12), 2099-2107. doi: 10.1176/appi.ajp.160.12.2099
- Toulopoulou, T., Goldberg, T.E., Mesa, I.R., Picchioni, M., Rijdsdijk, F., Stahl, D., ... Murray, R.M. (2010). Impaired intellect and memory: a missing link between genetic risk and schizophrenia? *Archives of General Psychiatry*, 67(9), 905-913. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.99
- Trampush, J.W., Lencz, T., DeRosse, P., John, M., Gallego, J.A., Petrides, G., ... Malhotra, A.K. (2015). Relationship of Cognition to Clinical Response in First-Episode Schizophrenia Spectrum Disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 41(6), 1237-1247. doi:

10.1093/schbul/sbv120

- Ustun, T.B., Rehm, J., Chatterji, S., Saxena, S., Trotter, R., Room, R., y Bickenbach, J. (1999). Multiple-informant ranking of the disabling effects of different health conditions in 14 countries. WHO/NIH Joint Project CAR Study Group. *Lancet*, 354(9173), 111-115.
- van Os, J. y Kapur, S. (2009). Schizophrenia. *Lancet*, 374(9690), 635-645. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60995-8
- Vauth, R., Rusch, N., Wirtz, M., y Corrigan, P.W. (2004). Does social cognition influence the relation between neurocognitive deficits and vocational functioning in schizophrenia? *Psychiatry Research*, 128(2), 155-165. doi: 10.1016/j.psychres.2004.05.018
- Velligan, D.I., DiCocco, M., Bow-Thomas, C.C., Cadle, C., Glahn, D.C., Miller, A.L., ... Crismon, M.L. (2004). A brief cognitive assessment for use with schizophrenia patients in community clinics. *Schizophrenia Research*, 71(2-3), 273-283. doi: 10.1016/j.schres.2004.02.027
- Ventura, J., Cienfuegos, A., Boxer, O., y Bilder, R. (2008). Clinical global impression of cognition in schizophrenia (CGI-CogS): reliability and validity of a co-primary measure of cognition. *Schizophrenia Research*, 106(1), 59-69. doi: 10.1016/j.schres.2007.07.025
- Ventura, J., Helleman, G.S., Thames, A.D., Koellner, V., y Nuechterlein, K.H. (2009). Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 113(2-3), 189-199.
- Ventura, J., Reise, S.P., Keefe, R.S., Baade, L.E., Gold, J.M., Green, M.F., ... Bilder, R.M. (2010). The Cognitive Assessment Interview (CAI): development and validation of an empirically derived, brief interview-based measure of cognition. *Schizophrenia Research*, 121(1-3), 24-31. doi: 10.1016/j.schres.2010.04.016
- Ventura, J., Reise, S.P., Keefe, R.S., Hurford, I.M., Wood, R.C., y Bilder, R.M. (2013). The Cognitive Assessment Interview (CAI): reliability and validity of a brief interview-based measure of cognition. *Schizophrenia Bulletin*, 39(3), 583-591. doi: 10.1093/schbul/sbs001
- Ventura, J., Subotnik, K.L., Ered, A., Helleman, G.S., y Nuechterlein, K.H. (2016). Cognitive Assessment Interview (CAI): Validity as a co-primary measure of cognition across phases of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 172(1-3), 137-142. doi: 10.1016/j.schres.2016.01.028
- Ventura, J., Subotnik, K.L., Gitlin, M.J., Gretchen-Doorly, D., Ered, A., Villa, K.F., ...

- Nuechterlein, K.H. (2015). Negative symptoms and functioning during the first year after a recent onset of schizophrenia and 8 years later. *Schizophrenia Research*, 161(2-3), 407-413. doi: 10.1016/j.schres.2014.10.043
- Villalta-Gil, V., Vilaplana, M., Ochoa, S., Haro, J.M., Dolz, M., Usall, J., ... Nedena Group. (2006). Neurocognitive performance and negative symptoms: are they equal in explaining disability in schizophrenia outpatients? *Schizophrenia Research*, 87(1-3), 246-253. doi: 10.1016/j.schres.2006.06.013
- Vyas, N.S., Patel, N.H., y Puri, B.K. (2011). Neurobiology and phenotypic expression in early onset schizophrenia. *Early Intervention in Psychiatry*, 5(1), 3-14. doi: 10.1111/j.1751-7893.2010.00253.x
- Wallace, C.J., Liberman, R.P., Tauber, R., y Wallace, J. (2000). The independent living skills survey: a comprehensive measure of the community functioning of severely and persistently mentally ill individuals. *Schizophrenia Bulletin*, 26(3), 631-658.
- Wechsler, D. (1999). *WAIS-III: Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos Tercera Edición* Madrid: TEA.
- Wechsler, D. (2004). *WMS-III: Escala de Memoria de Wechsler Tercera Edición* Madrid: TEA.
- World Health Organization (WHO) (1988). *WHO psychiatric disability assessment schedule*. Geneva: World Health Organization.
- Wunderink, L., Nieboer, R.M., Wiersma, D., Sytema, S., y Nienhuis, F.J. (2013). Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 70(9), 913-920. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.19
- Wykes, T. y Sturt, E. (1986). The measurement of social behaviour in psychiatric patients: an assessment of the reliability and validity of the SBS schedule. *British Journal of Psychiatry*, 148, 1-11.